



Universidad de Valladolid



ESCUELA DE INGENIERÍAS  
INDUSTRIALES

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA DE INGENIERIAS INDUSTRIALES

Grado en Ingeniería Química

**Desarrollo de Plan de Negocio para una  
empresa de prestación de servicios  
biotecnológicos y fabricación de biosimilares**

**Autor:**

**García González, Andrea**

**Tutor:**

**Sánchez Báscones, M<sup>a</sup> Isabel  
Departamento Química Analítica**

**Valladolid, Junio 2014.**



# RESUMEN

En este proyecto se pretende explicar el desarrollo de un Plan de negocio para la creación de una nueva empresa basada principalmente en dos líneas de trabajo:

- Prestación de servicios a empresas biotecnológicas para la producción de proteínas recombinantes que posteriormente servirán para la creación de vacunas y medicamentos.
- Producción de uno o varios productos propios biosimilares a partir de medicamentos que se encuentran próximos a la expiración de patente.

Para la consecución de este proyecto es necesario llevar a cabo las siguientes actividades:

- Establecer el modelo de negocio de la nueva compañía: definiendo las líneas de negocio principales de la compañía, resumidas anteriormente.
- Definir los productos y servicios: realizando un estudio de mercado así como un plan de ventas y estudiar las capacidades de las que dispondrá la empresa para llevar a cabo las dos líneas de negocio.
- Describir las operaciones en las que estará basado el proceso de producción, teniendo en cuenta aquellas que serán externalizadas y realizando la elección adecuada y en base a un criterio sólido de los equipos necesarios para llevarlas a cabo.
- Estudio de clientes y competidores, teniendo en cuenta a estos últimos para la elección del producto propio a fabricar.
- Realizar el plan financiero consistente en el estudio de costes, ventas, inversiones y rentabilidad.

# PALABRAS CLAVE

Plan de negocio empresa biotecnológica.



# ÍNDICE GENERAL

|   |     |
|---|-----|
| INTRODUCCIÓN. OBJETIVO.....             | 7   |
| MEMORIA.....                            | 9   |
| PARTE EXPERIMENTAL.....                 | 47  |
| CONCLUSIONES.....                       | 71  |
| ANEXOS.....                             | 73  |
| ANEXO 1: FLUJO DE TESORERÍA.....        | 73  |
| ANEXO 2: ESTIMACIÓN COSTES EQUIPOS..... | 103 |
| ANEXO 3: PLANO PLANTA.....              | 109 |
| GLOSARIO.....                           | 111 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                       | 113 |



# INTRODUCCIÓN. OBJETIVO

El objetivo del presente proyecto es desarrollar un Plan de negocio para la empresa VLP Bio basado en dos líneas de negocio:

- Prestación de servicios a terceros, de producción de proteínas recombinantes.
- Desarrollo y producción de un producto biosimilar propio próximo a la expiración de su patente.

Todo ello, dentro del marco regulatorio de aplicación en España y Europa, definido por la EMA (*“European Medicines Agency”*).

Este proyecto será de aplicación específica a la empresa donde se han realizado las prácticas correspondientes (VLP Bio), pudiéndose en un futuro extrapolar, con las modificaciones oportunas, a otros centros de investigación y producción pertenecientes a este mismo ámbito.





# MEMORIA

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. OBJETIVO Y ALCANCE.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>3. CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS.....</b>   | <b>12</b> |
| 3.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR SU COMPOSICIÓN .....                            | 13        |
| 3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR SU INDICACIÓN .....                             | 16        |
| TERAPÉUTICA.....   | 16        |
| <b>4. VACUNAS CONTRA EL CÁNCER Y ACTUACIÓN .....</b>                                       | <b>17</b> |
| 4.1. TIPOS DE VACUNAS.....   | 19        |
| 4.2. VLPs COMO ALTERNATIVA AL DESARROLLO DE VACUNAS .....                                  | 20        |
| 4.3. VLPs COMO ALTERNATIVA A VACUNAS PROFILÁCTICAS Y TERAPÉUTICAS<br>CONTRA EL CÁNCER..... | 20        |
| <b>5. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.....</b>   | <b>21</b> |
| 5.1. COMPARACIÓN DEL BIOSIMILAR CON EL FÁRMACO BIOTECNOLÓGICO DE<br>REFERENCIA.....        | 21        |
| 5.2. ASPECTOS NORMATIVOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES .....                            | 22        |
| <b>6. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS .....</b>   | <b>23</b> |
| B. FASE PRECLÍNICA.....  | 25        |
| C. FASE CLÍNICA.....   | 27        |
| D. FASE DE APROBACIÓN Y REGISTRO.....  | 28        |
| E. FASE DE DESARROLLO QUÍMICO FARMACÉUTICO .....   | 29        |
| <b>7. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (GMP) .....</b>                                       | <b>32</b> |
| <b>8. ENTORNO REGULATORIO .....</b>  | <b>33</b> |
| 8.1 ORGANISMOS REGULADORES.....  | 34        |
| 8.2. BASE LEGISLATIVA: COMUNITARIA Y ESPAÑOLA.....   | 36        |
| 8.3. ASESORÍAS CIENTÍFICAS .....   | 37        |
| <b>9. DESCRIPCIÓN DE LA EMPRESA .....</b>  | <b>39</b> |
| 9.1. ANTECEDENTES .....  | 39        |
| 9.2. ACTIVIDAD DE LA EMPRESA .....   | 40        |
| 9.3. PRODUCTOS DE VLP Bio.....   | 40        |
| 9.4. APLICACIONES EN SALUD HUMANA.....   | 40        |
| <b>10. CMO (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATIONS).....</b>                                 | <b>41</b> |
| 10.1. USO DE CMOs EN EL MERCADO FARMACÉUTICO .....   | 41        |
| 10.2. RAZONES PARA UTILIZAR CMOs.....  | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| 10.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE UTILIZAR CMOS .....  | 42        |
| <b>11. ELABORACIÓN DE UN MODELO DE NEGOCIO .....</b> | <b>43</b> |
| 11.1. DEFINICIÓN DE MODELO DE NEGOCIO.....           | 43        |
| 11.2. DISEÑO DE UN MODELO DE NEGOCIO .....           | 44        |

## 1. OBJETIVO Y ALCANCE

El objetivo del presente proyecto es desarrollar un Plan de negocio para la empresa VLP Bio basado en dos líneas de negocio:

- Prestación de servicios a terceros, de producción de proteínas recombinantes.
- Desarrollo y producción de un producto biosimilar propio próximo a la expiración de su patente.

Todo ello, dentro del marco regulatorio de aplicación en España y Europa, definido por la EMA (*“European Medicines Agency”*).

Este proyecto será de aplicación específica a la empresa donde se han realizado las prácticas correspondientes (VLP Bio), pudiéndose en un futuro extrapolar, con las modificaciones oportunas, a otros centros de investigación y producción pertenecientes a este mismo ámbito.

## 2. JUSTIFICACIÓN

El interés por parte de la empresa de ampliar su área de mercado mediante la prestación de nuevos servicios a otras empresas y la creación de un producto biosimilar propio, implica la producción y fabricación de productos biotecnológicos bajo condiciones GMP, lo cual supone el cumplimiento de unas normas de calidad y el sometimiento a inspecciones regulares por parte de las autoridades competentes.

Para ofrecer todos estos servicios es necesario desarrollar previamente un Plan de negocio en el que se indiquen y queden determinados, entre otras cosas, los productos y servicios que se ofrecen, las capacidades, el proceso de producción, las áreas de fabricación y la estimación de costes.

Todo ello permitirá crear una nueva empresa, paralela a la ya existente, competente técnicamente y que contará con la capacidad de ofrecer nuevos productos y servicios de calidad a todos sus clientes.

El hecho de cumplir los principios de las GMPs supondrá principalmente responder con garantía de calidad a las exigencias de sus clientes, proporcionando fiabilidad y aumentando la cuota de mercado a la que está destinada.

Además supondrá otras muchas ventajas como la necesidad de mejorar continuamente la calidad de sus productos, lo que garantizará la supervivencia y capacidad de competir con el resto de empresas del mismo sector, estableciendo objetivos de mejora, formación continua del personal y mantenimiento de las instalaciones, orientando futuras inversiones optimizando los recursos ya

existentes, ya que se dispondrá de una clara identificación de los requisitos de los clientes.

Todo ello además, supondrá un reconocimiento nacional e internacional al eliminar las barreras técnicas que dificultan el comercio internacional de servicios, lo que aportará la posibilidad de ampliar la cartera de clientes y ayudará a ampliar y mejorar la imagen de la empresa.

### 3. CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Antes de iniciar la clasificación de medicamentos, sería conveniente aclarar las diferencias existentes entre principio activo, medicamento y producto terapéutico, ya que su uso puede inducir a errores y en algunos casos se utilizan como sinónimos cuando en realidad no lo son.

- **Principio activo:** cuando se habla de principio activo se está haciendo referencia a la sustancia que produce un efecto clínico determinado, ya esté relacionado con la prevención, el diagnóstico, tratamiento o cura de una patología concreta.
- **Medicamento:** en este caso se trata de un conjunto de sustancias compuesto por uno o más principios activos y los excipientes correspondientes, formulado de tal manera que quede listo para su uso directo o indirecto (en el caso de que se tenga que reconstituir con algún tipo de solución acuosa).
- **Producto terapéutico:** en esta categoría se englobarían los medicamentos y complementos médicos como suplementos de dieta, además de productos sanitarios, ayudas a la audición, a la visión y otros.

Para simplificar la terminología, se hará referencia a medicamentos para hablar no sólo de los más clásicos sino también a los de origen biológico, aunque en algunos casos se considera que éstos se encuentran en la categoría más amplia de producto terapéutico.

A la hora de realizar una clasificación de medicamentos se pueden utilizar infinidad de criterios: composición química, origen, forma de administración, indicación terapéutica, tipo de efecto... En este proyecto se abordará la clasificación desde dos perspectivas que son las que tienen más implicaciones desde el punto de vista regulatorio y, por tanto, mayor relevancia en el ámbito de la preclínica y los ensayos clínicos. En concreto, se hará una clasificación de medicamentos por composición y por indicación terapéutica, que lejos de ser exhaustiva, pone énfasis en las principales circunstancias especiales que hacen que el desarrollo preclínico deba seguir un camino u otro.

### 3.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR SU COMPOSICIÓN

Desde este punto de vista, los medicamentos se pueden clasificar en dos grandes grupos que a su vez pueden estar divididos en subgrupos de mayor o menor complejidad. Estos grupos son el de las Moléculas Químicas de bajo peso molecular o “small molecules” y el de medicamentos Biológicos. También se podría considerar como un grupo el de los medicamentos formados por una combinación de principios activos.

#### **Medicamentos químicos (small molecules)**

Pueden ser de origen natural o resultado de un proceso de selección química de una familia de compuestos a partir de una sustancia natural, pero en general, una vez que se localiza un compuesto químico con una actividad biológica deseable para la clínica se desarrolla el proceso para poder obtenerlo por síntesis química.

El mecanismo de acción suele estar bien caracterizado y fundamentado en principios de farmacología clásica, siendo el más frecuente la unión a moléculas biológicas como receptores específicos, enzimas, etc., lo que produce un efecto determinado, normalmente de inhibición o activación, en dicha molécula.

La mayoría de los medicamentos clásicos que se han desarrollado hasta la fecha son *small molecules*, como son los analgésicos, antihistamínicos, antibióticos, inhibidores de canales de iones, agonistas o antagonistas de receptores de membrana, etc.

#### **Medicamentos biológicos**

En este tipo de medicamentos, el principio activo es de origen biológico.

Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.

Debido a la variabilidad y heterogeneidad en el origen de los materiales de partida y los procesos de producción, los medicamentos biológicos se consideran medicamentos especiales y requieren un tratamiento particular a efectos de demostrar su calidad, seguridad y eficacia. En el caso concreto de la seguridad, las ventajas de los biológicos frente a los medicamentos basados en moléculas pequeñas están bastante claras. La toxicidad de los primeros es prácticamente inexistente ya que el material de partida es muy compatible con los organismos receptores. No obstante, sí que puede haber reacciones adversas, a veces muy remarcables, debidas a farmacología exagerada o de tipo inmunológico si la(s) molécula(s) que se utiliza(n) tiene un alto comportamiento inmunogénico.

### **Medicamentos inmunológicos**

Son todos aquellos medicamentos cuya acción está directamente ligada a la activación del sistema inmunitario del paciente, como son las vacunas, toxinas, sueros y alérgenos.

Las **Vacunas** son preparaciones que contienen antígenos de microorganismos patógenos como principio activo. Los antígenos son sustancias capaces de inducir inmunidad activa específica frente a agentes infecciosos completos o partes de éstos, así como frente a moléculas que producen estos microorganismos.

Las vacunas pueden contener:

- Organismos que han sido inactivados por medios químicos o físicos pero mantienen sus propiedades inmunogénicas.
- Organismos vivos que de forma natural carecen de potencial virulento o que han sido tratados para atenuar su virulencia conservando propiedades inmunogénicas.
- Antígenos extraídos de organismos, secretados por éstos o bien producidos mediante tecnología recombinante de ADN.

Los anticuerpos monoclonales son también agentes inmunógenos, así como las vacunas a base de proteínas recombinantes. Pero debe de tenerse en cuenta que, debido a su modo de producción, deben ser considerados asimismo como productos biotecnológicos.

Las **Toxinas y sueros**, en general, son agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad (por ejemplo, tuberculina) y agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica o antitetánica.

Los **Alérgenos** son cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante. Su finalidad es el diagnóstico “in vivo” o el tratamiento de enfermedades alérgicas. Los productos pueden contener uno solo o una mezcla definida de alérgenos.

### **Medicamentos hemoderivados**

Son medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados; dichos medicamentos comprenden, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

### Medicamentos biotecnológicos

Un medicamento biotecnológico es aquél cuyo(s) principio(s) activo(s) se ha(n) obtenido por técnicas de biotecnología (expresión en sistemas celulares, tecnología del ADN recombinante...).

Los fármacos biotecnológicos se obtienen a partir de procesos de producción que pueden durar meses y que comprenden varias etapas complejas. La complejidad de este proceso convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación.

Una de las características diferenciales fundamentales entre las moléculas de síntesis química y aquellas obtenidas por biotecnología es el riesgo de inmunogenicidad inherente a estas últimas, esto es, la capacidad para activar en el organismo respuesta inmune frente a la propia sustancia, por tratarse de moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas.

Otro concepto interesante es el de compuesto biosimilar frente a bioequivalente. En el caso de los medicamentos de tipo *small molecule* se dice que los genéricos deben ser bioequivalentes, es decir deben tener los mismos principios activos y en la misma concentración que los medicamentos originales; se supone que en estas condiciones deben tener la misma actividad pero en realidad se permite un margen de tolerancia de hasta el 20% con respecto al original. En el caso de biotecnológicos se habla de biosimilares, ya que el principio activo nunca puede ser el mismo al original debido a la fuerte dependencia del proceso de producción al que están sujetos, como hemos explicado antes. Esto tiene consecuencias regulatorias, ya que para demostrar la seguridad y eficacia, a un biosimilar se le exigen nuevos ensayos que cubran estos aspectos, mientras que al bioequivalente no.

### Terapias avanzadas

Por medicamento de terapia avanzada se entiende cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

- Un **medicamento de terapia génica**: producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, “in vivo” o “ex vivo”, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, tal como un fragmento de ácido nucleico, a células humanas/animales y su posterior expresión “in vivo”.
- Un **medicamento de terapia celular somática**: se entiende la utilización en seres humanos de células somáticas vivas tanto autólogas (procedentes del mismo paciente) como alogénicas (procedentes de otro ser humano) cuyas características biológicas han sido modificadas sustancialmente como

resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico o preventivo basado en su actividad metabólica, farmacológica e inmunológica.

- Un **medicamento de ingeniería tisular**: se entiende como tal aquél que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Los medicamentos de terapia avanzada están sometidos a los mismos principios reguladores que otros tipos de medicamentos obtenidos por biotecnología. Sin embargo, los requisitos técnicos, en particular el tipo y la cantidad de datos sobre calidad, así como de datos preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto, pueden ser muy específicos.

#### **Asociaciones de principios activos**

Son medicamentos que asocian dos o más principios activos, ya sean químicos o biológicos, en proporciones fijas. Los principales objetivos buscados con las asociaciones terapéuticas y medicamentos de combinación fija a menudo consisten en que las interacciones farmacológicas o farmacocinéticas den como resultado una mejor eficacia o perfil de seguridad.

### **3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR SU INDICACIÓN**

#### **TERAPÉUTICA**

La clasificación de medicamentos por indicación terapéutica es muy extensa, ya que hay una categoría por cada sistema orgánico y a su vez por cada tipo de patología. De hecho, los medicamentos se pueden clasificar como destinados a sistema gastrointestinal, cardiovasculares, sistema nervioso, contra infecciones, anti-alérgicos, etc.

En este proyecto no se va a hablar de todas las posibles categorías de medicamentos por indicación terapéutica, sino que se prestará atención en aquellas que presentan diferencias más claras a la hora de establecer su camino regulatorio. Estos casos son el de los medicamentos para uso compasivo, en concreto antitumorales, y medicamentos para enfermedades de baja prevalencia, denominadas raras, que se conocen habitualmente como medicamentos huérfanos.

#### **Antitumorales**

Los antitumorales son medicamentos tanto de origen químico como biotecnológico dirigidos a tratar el cáncer en estado avanzado.



Se benefician de este estatus regulatorio los medicamentos en etapas tempranas de desarrollo clínico (fase I y II) cuyos ensayos clínicos se van a llevar a cabo en pacientes terminales o con una esperanza de vida corta y con alternativas terapéuticas limitadas.

Quedan excluidos de esta categoría regulatoria los medicamentos que se van a probar en población sana o con esperanza de vida prolongada, así como aquellos cuya indicación sea la prevención del cáncer o el tratamiento de los síntomas o efectos adversos de los agentes quimioterápicos.

### **Medicamentos huérfanos**

Medicamentos huérfanos son aquellos dirigidos a prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades huérfanas. Enfermedades huérfanas son aquellas cuya prevalencia es muy baja y no existen alternativas terapéuticas adecuadas para cubrir las necesidades.

## **4. VACUNAS CONTRA EL CÁNCER Y ACTUACIÓN**

Una vacuna de cáncer es un preparado de diversa naturaleza (proteico, ácidos nucleicos, celular, etc.) que es específica del tumor, diseñada para generar una respuesta inmune dirigida contra las células cancerosas.

Las vacunas contra el cáncer se pueden clasificar en dos categorías:

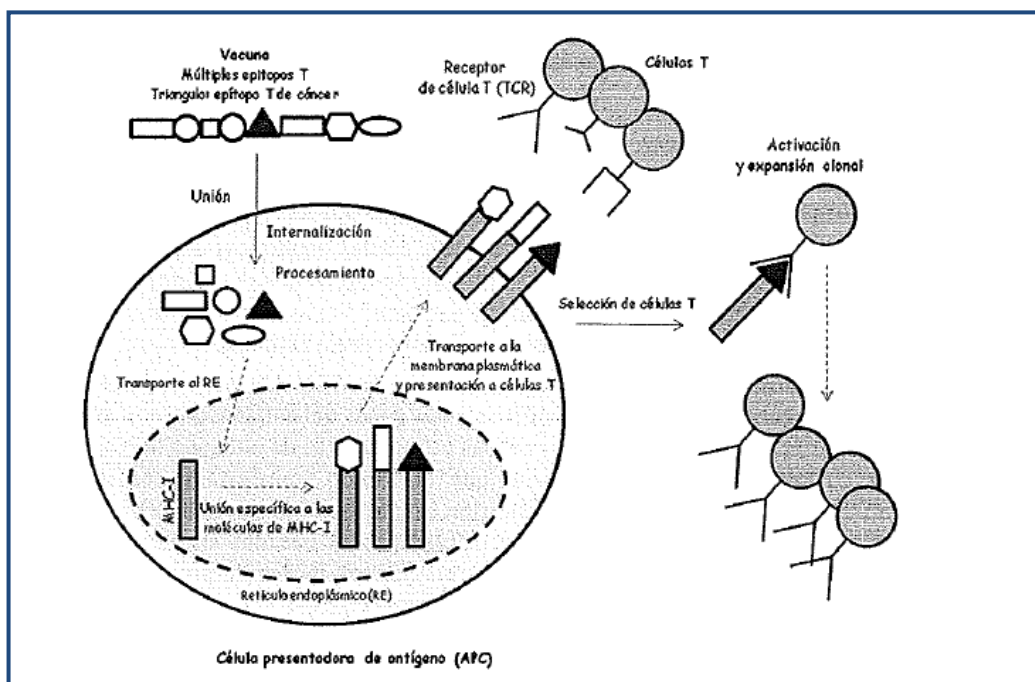
- **Vacunas terapéuticas:** aquellas cuya intención es tratar el cáncer.
- **Vacunas profilácticas:** aquellas cuya intención es eliminar el agente causante del cáncer.

Las **vacunas profilácticas**, se administran a individuos sanos y están diseñadas para atacar al virus o agente causante del cáncer y prevenir la infección viral.

Las **vacunas terapéuticas** se administran a los pacientes con cáncer y están diseñadas para fortalecer las defensas naturales del cuerpo para atacar el cáncer que ya se ha desarrollado. Este tipo de vacunas puede prevenir el futuro crecimiento del cáncer ya existente y su recurrencia, además de eliminar las células cancerígenas no eliminadas con anteriores tratamientos.

Las vacunas contra el cáncer se pueden dividir en grupos, pero esencialmente funcionan con la misma idea básica: la vacuna, que contiene el antígeno tumoral, estimula la respuesta inmune del paciente produciendo células T que reconocen y eliminan a las células cancerígenas, previniendo su reaparición. Una vez activado, el sistema inmune posee dos tipos de respuesta, humoral (mediada por anticuerpos) y celular (mediada por linfocitos T citotóxicos, CTLs).

De manera resumida, el funcionamiento de una vacuna contra el cáncer como se indica en la *Figura 1*, sería el siguiente: una vacuna contra un tumor contendrá, entre otros, los epítomos tumorales específicos. Como todo antígeno foráneo, la vacuna será internalizada y procesada por células presentadoras de antígeno (APC). El procesamiento dejará a los epítomos T (péptidos de 8-15 aminoácidos) intactos, mientras otras secuencias serán degradadas. Los epítomos T serán posteriormente transportados al retículo endoplásmico donde en base a su afinidad, se unirán a los MHC-I. El complejo MHC-I/epítomo será transportado a la membrana plasmática y presentado en la superficie de las células, para la posterior selección de linfocitos T capaces de reconocer este complejo mediante su receptor de célula T (TCR) específico. La selección de los linfocitos T conlleva una activación y expansión clonal, necesarias para que la respuesta inmune sea eficiente, no sólo a nivel cualitativo, si no también cuantitativo (intensidad y duración de la respuesta). Se ha demostrado que la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CTLs) es más efectiva en la respuesta anti-tumoral, y consecuentemente en el reconocimiento y destrucción de las células cancerosas.



**Figura 1. Funcionamiento de una vacuna contra el cáncer**

Por lo tanto, la eficiencia de las vacunas (terapéuticas) basadas en una respuesta celular, pasa por tres aspectos/puntos clave:

- que la respuesta inmune inducida sea capaz de reconocer los epítomos cancerígenos en el contexto del tumor.
- que sea eficiente en el mayor porcentaje de casos del tipo de cáncer a tratar (combinación de epítomos relevantes en la misma vacuna, de amplio espectro.)

- que sea eficiente en el mayor porcentaje de individuos, dentro de la población mundial, procedentes de diferentes etnias. Para ello los epítomos incluidos en la vacuna deberían ser capaces de procesarse y presentarse en el mayor número de alelos posibles de los HLAs.

Es importante resaltar que hasta la fecha las agencias del medicamento europeas y de los Estados Unidos, EMEA y FDA respectivamente, no han aprobado ninguna vacuna terapéutica para uso en tratamientos convencionales oncológicos.

#### 4.1. TIPOS DE VACUNAS

Los principales tipos de vacunas en desarrollo son:

- **Vacunas basadas en péptidos:** estas vacunas generalmente usan fragmentos de proteína específicos del tumor, o péptidos para estimular la respuesta inmune contra las células tumorales.
- **Vacunas basadas en células tumorales completas:** pueden ser de dos tipos:
  - Células que se extraen del propio tumor del paciente (autólogas)
  - Células tumorales de uno o más pacientes (alogénicas)

Éstas se administran a pacientes para hacer reaccionar a su sistema inmune contra las mismas y a su vez contra las células propias del tumor.

- **Vacunas basadas en células dendríticas:** las células dendríticas se extraen de la sangre del paciente, se estimulan in vitro con los antígenos del tumor del propio paciente y después se re-inyectan al paciente. Posteriormente estas células activarán los linfocitos T para un ataque eficiente contra el tumor.
- **Vacunas basadas en vectores virales y vacunas de ADN:** usan los genes del antígeno para su síntesis. Éstos serán presentados tanto por células presentadoras de antígeno (APCs) como por cualquier célula del organismo que haya sido transfectada con el ADN correspondiente. Esta ruta de presentación es más específica para la activación de CTLs (dependiente de MHC de clase I).
- **Vacunas idiotípicas:** como los anticuerpos son moléculas que contienen proteínas y carbohidratos, pueden ellos mismos actuar como antígenos e inducir una respuesta inmune. Los anticuerpos producidos por determinados tipos de células tumorales (Linfomas de células B y mielomas) se denominan anticuerpos idiotípicos, y son únicos para cada paciente, de forma que pueden ser utilizados de forma similar a las vacunas basadas en antígenos.

En la mayoría de los casos, estas vacunas son administradas junto a adyuvantes, los cuales ayudarán a potenciar la respuesta inmune.

#### **4.2. VLPs COMO ALTERNATIVA AL DESARROLLO DE VACUNAS**

Una alternativa a este tipo de estrategias y que ofrece grandes ventajas competitivas es el desarrollado por *VLP The Vaccines Company*, que se basa en el uso de partículas pseudo-virales o *virus like particles* (VLP).

Los virus son estructuras especializadas en el empaquetamiento y transporte de ácidos nucleicos y proteínas. Una característica general de los virus y como tal de las partículas virales es su excelente capacidad para la estimulación de la respuesta inmune del hospedador. Estas propiedades convierten a las partículas virales en agentes de extraordinario interés para el desarrollo tanto de sistemas de transporte intracelular como para la generación de vacunas.

#### **4.3. VLPs COMO ALTERNATIVA A VACUNAS PROFILÁCTICAS Y TERAPÉUTICAS CONTRA EL CÁNCER**

El cáncer es el conjunto de unas 200 enfermedades, caracterizado por un crecimiento incontrolado de células y la capacidad invasiva de éstas hacia otros tejidos. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en el mundo detrás de las enfermedades cardiovasculares.

Las vacunas terapéuticas en cáncer, constituyen una novedosa estrategia que tiene como objetivo estimular o potenciar en el huésped una respuesta inmunitaria contra los antígenos del tumor (inmunoterapia). Esta forma de terapia basada en la manipulación del sistema inmune es una clara alternativa que ofrece grandes ventajas a los tratamientos oncológicos convencionales.

Las VLPs son proteínas víricas estructurales capaces de formar la estructura real de un virus y sin embargo carecen del material genético del virus del que proceden. Las VLPs mantienen la inmunogenicidad y estabilidad de la partícula viral y por lo tanto su uso como vacunas supone grandes ventajas frente a los métodos de vacunación tradicionales.

La combinación de antígenos tumorales unidos a VLP es una forma novedosa de potenciar la respuesta inmune frente al antígeno tumoral y de esta forma aumentar la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

VLPbio ha trabajado sobre el cáncer cervical inducido por infección con los virus del papiloma humano de alto riesgo más frecuentes, los del tipo 16 y 18.

La utilización de diferentes sistemas de expresión genética ha facilitado la producción de VLPs de diferentes tipos de virus. La manipulación genética de estos sistemas de expresión permite, a su vez, la producción de VLPs que contienen

secuencias aminoacídicas heterólogas, procedentes de proteínas distintas de aquellas que conforman la cápsida viral nativa. Estas VLPs se denominan genéricamente VLPs heterotípicas, recombinantes o quiméricas (QVLPs).

De forma general, las QVLPs se pueden obtener mediante conjugación química o por fusión genética. Las QVLPs obtenidas mediante fusión genética se generan mediante la expresión de la proteína(s) viral(es), responsable(s) de la formación de la cápsida viral, fusionada a la región que codifica el polipéptido de interés.

La utilización de antígenos específicos de células tumorales permite la obtención de QVLPs que expresan dichos antígenos tanto en su superficie como en el interior de la cápsida. La utilización de este sistema como vacunas terapéuticas para oncología permitiría la fuerte activación de la respuesta inmune frente a la estructura del virus y a su vez estimularía la respuesta contra las células tumorales que expresan ese antígeno. Este sistema además permitiría la co-expresión de diferentes antígenos tumorales (o el mismo presentado de diferentes maneras; monómero, dímero, etc...) en la misma QVLP.

Un problema común a las QVLPs, es la limitada capacidad de inserción de material heterólogo, sin perder la estructura.

Las VLPs desarrolladas por VLPbio permiten incorporar al menos 70 aminoácidos en su interior, representando una enorme ventaja no sólo cuantitativa sino cualitativa.

## **5. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

Se definen como aquellos productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos innovadores, la patente de los cuales ha expirado, producidos por un fabricante diferente, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Se trata así, de medicamentos similares pero no exactamente idénticos, a los productos de referencia que hasta hace poco se les nombraba también con el término biogénicos, por analogía a los fármacos de síntesis tradicional.

### **5.1. COMPARACIÓN DEL BIOSIMILAR CON EL FÁRMACO BIOTECNOLÓGICO DE REFERENCIA**

Uno de los problemas que surgen cuando se compara un biosimilar con el innovador de referencia es cómo determinar la biosimilitud. Se dispone de tests in vitro que permiten evaluar aspectos estructurales, características de inmunoreactividad, etc. pero que no reproducen la actividad biológica in vivo del biosimilar.

La única manera de demostrar similitud entre el innovador y el biosimilar en el desarrollo, es a través de ensayos clínicos comparativos.

El desarrollo de los medicamentos biosimilares comprende un proceso mucho más complejo que en el caso de los medicamentos genéricos tradicionales, lo que se traduce en unos costes de obtención muy superiores a los de los fármacos de síntesis química, tanto en términos de tiempo como de dinero. De acuerdo con la legislación europea, los medicamentos biosimilares se obtienen a través de procesos de desarrollo y fabricación de calidad contrastada, y similares a los de los productos biotecnológicos originales, la comparabilidad con el fármaco de referencia, la eficacia y la seguridad a largo plazo de los biosimilares estará asegurada tanto por los estudios preclínicos exigidos, así como por la obligación de realizar estudios post-comercialización con este nuevo grupo de fármacos.

Los medicamentos biosimilares deben satisfacer los mismos estándares de calidad que todos los biofármacos:

- Caracterización y descripción del principio activo y del producto farmacéutico.
- Desarrollo del proceso de fabricación.
- Validación del proceso.
- Descripción y control del proceso de fabricación.
- Desarrollo farmacéutico.
- Calidad y tipo de materias primas empleadas.
- Descripción y validación de los métodos analíticos.
- Composición del producto farmacéutico
- Se realizan estudios de estabilidad y se determinan las condiciones de almacenamiento.

## **5.2. ASPECTOS NORMATIVOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

La EMEA exige dos partes bien diferenciadas: la primera, que hace referencia a exigencias de tipo general, aplicables a todos los biosimilares; y la segunda, que recoge requisitos más específicos, de aplicación a cada biosimilar concreto en desarrollo.

En el primer grupo de requisitos legales de aplicación general se engloban aspectos de calidad en los procesos de obtención/fabricación del biosimilar, así como aspectos clínicos y no clínicos referentes a su obtención. Por otra parte, en relación con las exigencias más específicas que constituyen el segundo cuerpo de la guía, la CMP ha publicado cuatro anexos con requisitos específicos sobre desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de insulina recombinante, de hormona de

crecimiento recombinante, de factores de crecimiento de colonias de granulocitos y de rEPO.

## 6. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y costoso cuyo objeto es demostrar en distintas fases, descubrimiento, preclínica y clínica, que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano.

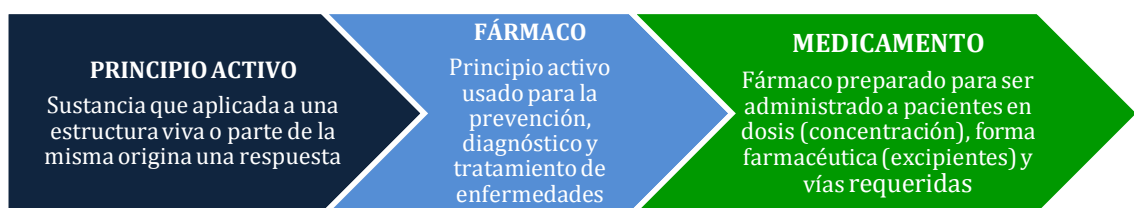
Las fases de este proceso son:

### A. FASE DE DESCUBRIMIENTO

El descubrimiento de fármacos, así como su posterior desarrollo, se ha convertido en un proceso largo y complejo, muy estructurado y que además requiere un concienzudo diseño previo.

El primer paso siempre es definir el objetivo; así basándose en intereses científicos y estratégicos se decide en qué patología trabajar. Una vez definido esto se buscarán moléculas que presenten actividad biológica relacionada con esta patología.

Aunque habitualmente, y para simplificar, se hace referencia a estas sustancias como fármacos conviene, al menos inicialmente, definir unas diferencias que ilustren además la sucesión de etapas que implica el desarrollo de fármacos, como se muestra en la *Figura 2*.

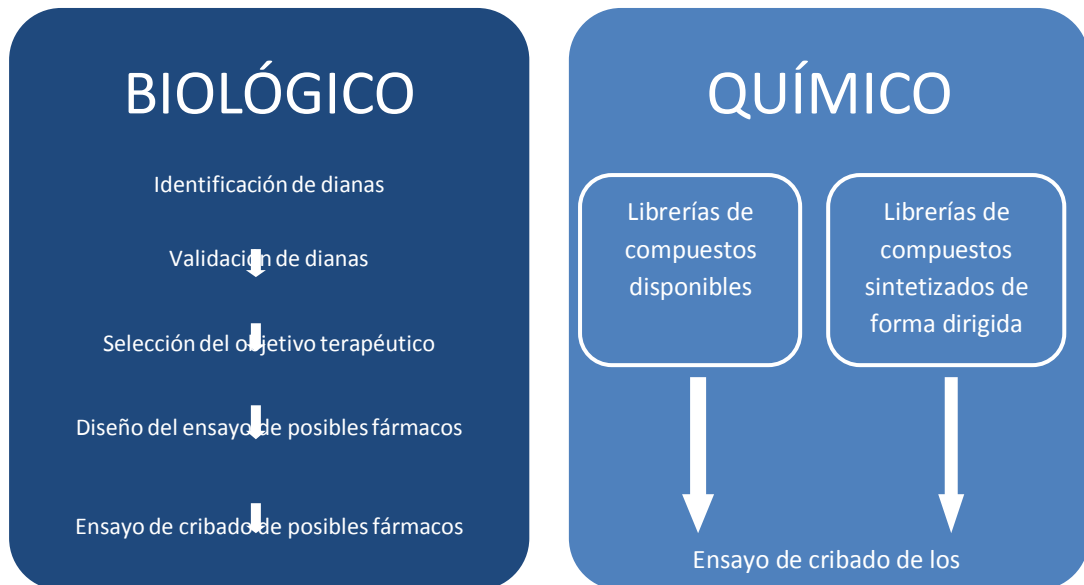


*Figura 2. Sustancias con actividad biológica*

Esta búsqueda de posibles fármacos para una determinada enfermedad puede hacerse a través de un abordaje biológico o a través de un abordaje químico, como se observa en la *Figura 3*.

- **Abordaje biológico:** consiste en definir el objetivo terapéutico, es decir, el componente del organismo implicado en el desarrollo de la patología sobre el cual se desea actuar, y buscar posibles fármacos que alteren su función.

- **Abordaje químico:** consiste en probar una batería de compuestos previamente disponibles en un sistema modelo de la enfermedad hasta observar cuáles de ellos tienen un efecto sobre el desarrollo de la misma.



**Figura 3. Abordajes biológico y químico en el descubrimiento de fármacos**

Estos ensayos de cribado de compuestos o posibles fármacos resultan complejos debido al elevado número de moléculas disponibles y/o generadas que se prueban así como a la reducida calidad y disponibilidad (cantidad) de las mismas.

Por eso se utilizan técnicas asociadas al High Throughput Screening (*HTS*), o cribado de alta capacidad, que permiten seleccionar rápidamente las nuevas moléculas capaces de reconocer una determinada diana. Estas moléculas son conocidas en el sector como *Hits*.

Estos hits son de gran interés porque informan sobre los requerimientos estructurales necesarios para interacciones con el receptor, sin embargo a menudo su actividad es débil, su estructura químicamente inestable, y resultan tóxicos o poco selectivos.

Para mejorar sus propiedades se emprende un proceso de optimización de los hits que incluye ensayos para confirmar su afinidad por la diana, modificaciones para aumentar su afinidad y finalmente la selección de aquellos que, por tener mejores propiedades que los demás, serán los potenciales candidatos al desarrollo. Estos candidatos a fármacos se conocen como *Leads*.



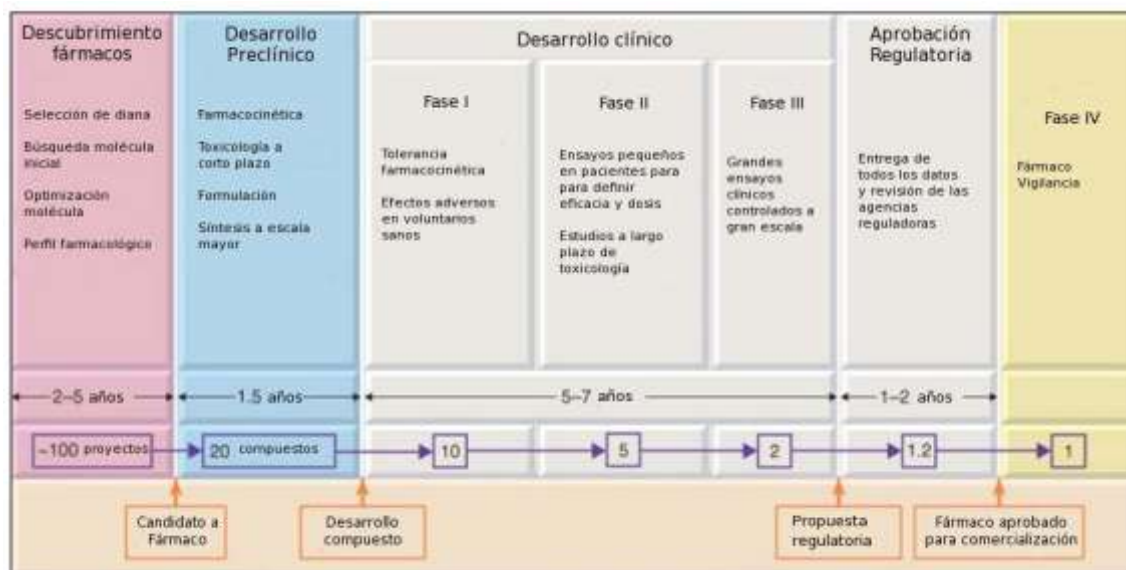
## B. FASE PRECLÍNICA

Una vez seleccionados los “leads” se diseñará el programa de la fase preclínica para caracterizar principalmente el perfil de seguridad del candidato a fin de reducir y anticipar en lo posible el riesgo existente para humanos antes de comenzar el ensayo clínico.

El paso de la fase de “Drug Discovery” a la preclínica lo determina la identificación de “leads” definidos, según criterios seleccionados individualmente, por el promotor del desarrollo (empresa, grupo de investigación, etc.).

Sin embargo, el paso de la fase preclínica a la clínica está sujeto a la obtención de la aprobación por parte de las Autoridades Regulatorias pertinentes (FDA- Food and Drug Administration, EMA - European Medicines Agency, etc.).

Para enmarcar mejor el desarrollo de fármacos en la siguiente figura se pueden apreciar los tres pasos básicos en la *Figura 4*: descubrimiento, preclínica y clínica.



**Figura 4. Etapas del desarrollo de un fármaco**

En términos generales se puede decir que la preclínica regulatoria, realizada exclusivamente en laboratorio (ya sea en animales o en cultivos de células), sirve sobre todo para demostrar la falta de efectos adversos, mientras que es en la fase clínica (que ya se realiza en humanos) cuando se enfatiza en probar la eficacia terapéutica.

Las autoridades sanitarias incrementaron sus medidas de seguridad, exigiendo un gran número de pruebas toxicológicas antes de dar su aprobación a la administración a humanos de los posibles fármacos.

Aunque es acertado afirmar que dicha regulación exige que un número importante de pruebas de toxicología se realicen antes del primer ensayo en humanos, algunas pruebas no se exigen hasta avanzada la fase clínica o incluso el registro. Por eso, se engloban bajo el concepto de “*regulatorio preclínico*” todas las pruebas de toxicología realizadas en laboratorio (“*in vitro*” y/o en animales “*in vivo*”, pero no en humanos) exigidas por las autoridades regulatorias, ya deban realizarse antes del primer ensayo en humanos o antes de las restantes fases clínicas del desarrollo del fármaco.

El tipo de pruebas requeridas para aprobar el desarrollo de un fármaco dependerá de diferentes factores:

- **Tipo de medicamento:** hay regulaciones diferentes para medicamentos de origen químico, biológico, biotecnológico o terapia avanzada.
- **Tipo de pacientes:** hay grupos poblacionales para los cuales se exigen requisitos especiales, por ejemplo mujeres embarazadas, niños, ancianos...
- **Tipo de patologías:** existen patologías, como por ejemplo las oncológicas para las cuales se exigen requisitos especiales.
- **Distribución geográfica:** existen diferentes agencias regulatorias para diferentes territorios.

Hasta el momento de iniciar el primer ensayo en humanos, se habrían evaluado parámetros de toxicidad y eficacia tan sólo en cultivos “*in vitro*” y en animales “*in vivo*”. Estas opciones, aunque apropiadas, representan una variabilidad biológica limitada en comparación con la inmensa variabilidad que supone la población humana mundial. Por otro lado, no sería adecuado pensar que las reacciones al tratamiento en los animales se pueden extrapolar directamente a los humanos en todos los casos, ya que existen diferencias de respuesta entre especies. Además existen ciertas reacciones de difícil determinación en animales como, por ejemplo, las cefaleas o las depresiones. De ahí que el salto a humanos siempre constituye un riesgo y para poder optar a la solicitud de un ensayo clínico tiene que existir un balance beneficio-riesgo adecuado.

A medida que avanza el desarrollo clínico, debe exponerse a un mayor número de pacientes al medicamento, con una duración de tratamiento más prolongada y grupos de población más extensos, pudiéndose incluir mujeres en edad fértil con posibilidad de quedar embarazadas durante el tratamiento, ancianos, niños, etc. Cada una de estas circunstancias debe haberse evaluado previamente en estudios de seguridad en modelos animales adecuados para que puedan ser, a su vez, autorizadas.

### C. FASE CLÍNICA

Es necesario que antes de comercializar un fármaco éste sea probado en humanos.

Esto se hace, con la finalidad de asegurar la bondad del nuevo fármaco, en tres fases consecutivas en diferentes grupos poblacionales.

Para comenzar cada una de estas fases se debe solicitar la autorización a las Autoridades Regulatorias correspondientes presentando los resultados de la fase anterior.

- **Fase I:** es aquella en la que se administra por primera vez el fármaco a humanos y se hace a un grupo reducido (menos de 100) de voluntarios sanos, generalmente adultos jóvenes de género masculino. El principal objetivo es detectar signos de toxicidad. Esta fase puede durar aproximadamente entre 6 meses y un año.
- **Fase II:** es aquella en la que, por primera vez, se administra el fármaco a pacientes. Se administra a un grupo relativamente homogéneo de entre 100 y 200 individuos que se dividen en dos grupos cuyos resultados posteriormente serán comparados. A un grupo se le suministra el fármaco y al otro (grupo control) se le administra o bien el mejor medicamento del mercado contra la patología o un placebo. El principal objetivo es verificar la eficacia del fármaco. Esta fase es más larga que la anterior, suele durar aproximadamente entre 2 y 3 años.
- **Fase III:** los ensayos de esta fase se caracterizan por ser multicéntricos y en numerosos pacientes (cientos o miles) con características heterogéneas, así se consigue una gran diversidad biológica que ayuda a concretar los perfiles de seguridad y eficacia del fármaco. En esta fase además se pueden detectar manifestaciones de toxicidad que no se habían sospechado previamente. La duración de estos ensayos suele ser de entre 3 y 5 años, lo cual permite evaluar efectos de seguridad y toxicidad a largo plazo.
- **Fase IV:** tiene lugar una vez ya ha sido autorizado el fármaco y consiste en realizar un seguimiento del mismo después de su comercialización por eso también se conocen como estudios de farmacovigilancia. Básicamente se buscan efectos adversos raros (frecuencia menor a 1/1000) o a muy largo plazo derivados, por ejemplo, de una exposición continuada al fármaco. Así mismo, también puede servir para identificar posibles efectos terapéuticos no detectados anteriormente.

El desarrollo de un nuevo medicamento es, por tanto, un proceso largo, complejo y costoso cuyo objeto es demostrar en distintas fases que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia y seguridad (relación beneficio-riesgo aceptable), y de calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano.

#### **D. FASE DE APROBACIÓN Y REGISTRO**

El resultado de los estudios de la Fase Clínica III proporciona la base para la aprobación.

Una vez que el registro ha sido presentado en la Administración correspondiente, la revisión y aprobación, en su caso, supone unos dos o tres años.

En la Unión Europea existen varias modalidades para la aprobación (o autorización de comercialización) de un medicamento. Ya que cada procedimiento es complejo en sí mismo, aquí únicamente se indicará que los tipos de registro pueden ser por procedimiento centralizado, por reconocimiento mutuo y por procedimiento descentralizado. Estos mecanismos permiten autorizar de forma más breve y eficiente el medicamento, en todos o muchos de los países de la Unión Europea, sin necesidad de realizar solicitudes independientes en cada país.

Dependiendo del procedimiento elegido los plazos para la aprobación varían desde 9 meses a dos o tres años. Hay que destacar que algunos tipos de medicamentos, entre los que se encuentran los medicamentos de origen biotecnológico, necesitan ser autorizados mediante procedimiento centralizado.

La agencia reguladora evalúa los estudios presentados por el promotor, y sus resultados relativos a la seguridad y eficacia del medicamento para el uso propuesto. Ningún medicamento es completamente seguro ya que todos los medicamentos tienen efectos secundarios. “Seguro” hace referencia a que los beneficios del medicamento aparentan ser mayores que los riesgos. Es por ello que si los beneficios de un medicamento compensan sus riesgos, el medicamento recibe la aprobación.

El producto aprobado, se convierte en medicamento innovador, y el promotor realiza el lanzamiento de los medicamentos derivados. Pero la responsabilidad con el producto generado continúa, ya que, con el lanzamiento al mercado comienza la Fase Clínica IV, que implica el seguimiento de los efectos del producto o farmacovigilancia. La razón de este seguimiento está en el hecho de que, aunque el producto se haya estudiado en sus fases clínicas previas sobre grupos de pacientes relativamente grandes, cuando sale al mercado su uso se expande a muchos miles de pacientes en todo el mundo, con una diversidad genética y una variedad de

condiciones y de posibles interacciones como no se ha dado en ninguno de los grupos utilizados en su fase de desarrollo, por muy compleja que esta haya sido.

Por ello, el promotor realiza un seguimiento detallado de las incidencias que el uso del producto pudiese generar, bien para modificar la información técnica relativa al producto, bien para modificar las recomendaciones de uso, o bien para retirar el producto del mercado, en caso de que apareciesen efectos secundarios adversos.

### **E. FASE DE DESARROLLO QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Durante el desarrollo de un medicamento se deben desarrollar y validar una serie de procesos relacionados con la correcta fabricación del principio activo y del medicamento como producto acabado, así como realizar numerosos estudios que tienen en conjunto como finalidad caracterizar el medicamento y establecer los controles necesarios para garantizar la calidad de éste. Al conjunto de estudios y procesos encaminados a caracterizar la calidad del medicamento se le llama desarrollo químico-farmacéutico.

También se utilizan a menudo las siglas en inglés CMC que significan “*Chemistry, Manufacturing and Controls*”.

Muy brevemente, se pueden definir los procesos involucrados en la caracterización del principio activo y del medicamento.

#### **Caracterización del principio activo**

El principio activo (o “*drug substance*”, en inglés) debe estar muy bien definido químicamente desde los inicios del desarrollo de un medicamento. La composición exacta, tanto si es una sustancia activa como si es una combinación, la estructura química y la pureza deben estar definidas. Hay que pensar que cualquier pequeña modificación en la composición de un principio activo o de sus propiedades físico-químicas (cristalización, tamaño de partícula, estructura tridimensional, estereoisometría, etc.) podría dar lugar a diferencias importantes en actividad farmacológica, seguridad y eficacia. Por lo tanto se debe poder garantizar la homogeneidad de la sustancia a lo largo de todo el desarrollo en los diferentes lotes.

En el caso de los principios activos de origen biológico o biotecnológico es a veces muy difícil definir una composición o una estructura química exacta o incluso una estructura tridimensional (estructura terciaria). Por eso, el esfuerzo que se debe hacer en los inicios con este tipo de productos para definir la estructura específica responsable de la actividad farmacológica, es quizá mayor. Muchas veces, estas sustancias complejas no se pueden definir bien únicamente desde un punto de vista químico y se debe recurrir también a ensayos biológicos para medir su potencia o actividad biológica.

### **Síntesis química**

Es necesario establecer los pasos de la ruta de síntesis del principio activo, a fin de que el proceso sea lo más corto posible en el tiempo, más rentable, utilice reactivos lo menos contaminantes posible y dé lugar a un menor contenido de impurezas residuales en la sustancia final. La ruta de síntesis se va a ir optimizando conforme avanza el desarrollo del medicamento y en paralelo, se va a ir dimensionando progresivamente para la obtención de lotes de cada vez mayor tamaño. A este último proceso se le llama escalado, para referirse a la evolución gradual de la síntesis desde escala piloto o laboratorio, hasta escala industrial.

### **Desarrollo de métodos analíticos**

Tan pronto como sea posible, se deberán desarrollar métodos analíticos que permitan garantizar la identidad del principio activo, así como establecer la pureza del lote acabado y detectar las posibles impurezas y cuantificarlas en proporción al principio activo. Una vez los métodos analíticos están desarrollados y optimizados, se deberán validar.

### **Estabilidad**

A lo largo del desarrollo del medicamento se deberá averiguar la estabilidad del principio activo en diferentes condiciones estándar de temperatura y humedad. Con ello se podrá, no solo conocer la vida útil de la sustancia, sino estudiar los productos de degradación y la evolución de éstos, así como programar las necesidades de nuevas síntesis y su periodicidad.

### **Especificaciones de sustancia**

Cuando ya se tiene suficiente conocimiento del comportamiento físico-químico del principio activo, y siempre antes del primer ensayo clínico, deberán definirse las especificaciones de la sustancia. Las especificaciones establecen los márgenes dentro de los cuales un lote puede darse por aceptable desde un punto de vista de calidad. Principalmente definen los límites aceptables en cuanto a pureza, contenido de humedad, de impurezas individuales y totales, etc. Además, se deben establecer las especificaciones tanto para la liberación del lote como para el final de la vida útil de la sustancia o fecha de caducidad.

### **Caracterización del medicamento**

El medicamento (o “drug product” en inglés) es la forma farmacéutica acabada, tal como deberá ser administrada a los pacientes. Contiene el/los principio/s activo/s y una serie de sustancias no activas que ayudan de diferentes maneras a que el producto final sea adecuado, ya sea ayudando en su conservación, como contribuyendo a su presentación farmacéutica final (cápsulas, comprimidos, soluciones inyectables, etc.), a su solubilidad, dispersión, liberación modificada, etc. Las sustancias no activas se llaman excipientes.

### **Selección de la formulación clínica**

Los excipientes se seleccionan por su función determinada, pero deben ser ingredientes que estén previamente aprobados para su uso en medicamentos, so pena de tener que realizar numerosos estudios para garantizar la seguridad de cada nuevo excipiente. Además se deben estudiar las posibles interacciones o incompatibilidades entre excipientes, a fin de evitar la aparición o el aumento de productos de degradación en el medicamento. Por otro lado, los excipientes deben de estar justificados, no debiendo añadirse más excipientes de los necesarios ni en cantidad mayor.

Debemos tener en cuenta que, por lo general, los estudios preclínicos por vía oral en animales no necesitan ser realizados con la formulación propuesta para clínica, pero si la vía propuesta en humanos es distinta a la oral (inyectable, dérmica, ocular, inhalatoria, etc.) es muy importante evaluar la fórmula clínica, ya que algunos aspectos como la tolerancia local, la capacidad de penetración o la solubilidad, dependerán en buena parte de los excipientes que acompañan al principio activo. Cambios en la formulación final a lo largo del desarrollo pueden suponer tener que repetir algunos estudios preclínicos.

### **Desarrollo analítico**

También en el caso del medicamento se deben desarrollar métodos analíticos que permitan analizar correctamente el contenido del principio activo y que aseguren que la presencia de otras sustancias como los excipientes no interfiere en su cuantificación. De forma similar ocurre con las impurezas, ya que los métodos analíticos deben garantizar la correcta cuantificación de éstas en el producto acabado.

### **Fabricación**

Al igual que para el principio activo, se deben definir y validar los pasos para la fabricación del producto acabado, desde la escala piloto a la escala industrial. El estándar de cumplimiento GMP en la fabricación del lote de producto se exige para ensayos clínicos, pero no para ensayos preclínicos.

### **Envase**

Se debe definir el envase en el que se dispensará el medicamento tan pronto como sea posible, ya que se debe estudiar la compatibilidad del medicamento con los materiales con los que va a estar en contacto. Estos materiales pueden adsorber el principio activo o determinado excipiente, o pueden liberar extractos o dar lugar a interacciones químicas en el sistema cerrado. La estabilidad del producto acabado se debe de realizar dentro del envase final, ya que en numerosas ocasiones las impurezas y productos de degradación dependen de los materiales en contacto con el medicamento.

### **Estabilidad**

Al igual que con el principio activo, se debe establecer la estabilidad del producto acabado en diferentes condiciones de temperatura y humedad, para poder establecer la vida útil del producto y la fecha de caducidad.

### **Especificaciones**

Al igual que para el principio activo, se deben fijar especificaciones para el medicamento, que establecerán los límites de aceptación de los diferentes parámetros que componen la calidad final del producto. Estas especificaciones deberán establecerse antes del primer ensayo clínico y deberán cumplirse en cualquier lote que se vaya a administrar a humanos, pero no necesariamente en los lotes destinados a estudios preclínicos.

## **7. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (GMP)**

Todos los fabricantes de medicamentos deben cumplir las estrictas “Normas de Correcta Fabricación” (GMP por sus siglas en inglés, *Good Manufacturing Practices*). Las GMP aseguran que todos los medicamentos – genéricos, OTC (es decir, de no prescripción) e innovadores – se fabriquen de manera consistente y se controlen aplicando normas de calidad rigurosas acorde con la legislación actual.

La legislación de GMP exige a los laboratorios genéricos, a los fabricantes de los principios activos, a los fabricantes de producto terminado, y a los envasadores de los medicamentos que tomen medidas dinámicas para asegurarse de que sus productos son seguros y de calidad.

Estas normas son de obligado cumplimiento tanto para la fabricación de medicamentos genéricos como de medicamentos innovadores.

Las GMP están diseñadas para garantizar la calidad de los medicamentos y evitar las posibilidades de contaminación.

El sistema de control de calidad GMP de un laboratorio de medicamentos debe abarcar todo el proceso de fabricación. Para tener el certificado de GMP, el laboratorio debe demostrar que tiene las instalaciones y equipos apropiados, y que sigue los procedimientos aprobados para todas sus operaciones, que van desde hacer los pedidos para recibir las materias primas hasta la producción, el envasado, el almacenamiento, el transporte y la entrega a los mayoristas o farmacias.

Se requiere que todos los fabricantes de medicamentos (genéricos y no genéricos) se aseguren de que los principios activos (APIs) y otros materiales utilizados en sus



productos cumplan con las normas de calidad exigidas por la Unión Europea. El cumplimiento de las GMP para los APIs ha de demostrarse durante el periodo de solicitud de la autorización de comercialización mediante una declaración del máximo responsable técnico del laboratorio, denominado “persona cualificada” (QP por sus siglas en inglés, Qualified Person) y poniendo a disposición de los inspectores las pruebas en las que se basa para emitir esta declaración.

Las instalaciones de los fabricantes de APIs también son inspeccionadas por personal de las agencias reguladoras de la UE, independientemente de su localización en el mundo.

Así, todos los fabricantes de medicamentos han de tener unos sistemas de producción muy eficaces para cumplir los requisitos GMP. El cumplimiento de los GMP se verifica por medio de auditorías externas e internas y a través de inspecciones oficiales llevadas a cabo por las autoridades reguladoras.

Si no se cumplen los estándares adecuados de GMP, las autoridades competentes no autorizarán la comercialización de un medicamento.

## **8. ENTORNO REGULATORIO**

Los ensayos preclínicos están ampliamente regulados ya que suponen la llave de entrada para un ensayo clínico en humanos.

Son varios los organismos reguladores, directrices, legislaciones y guías de diferente aplicación según el país.

La FDA tiene el control exclusivo sobre las decisiones ejecutivas en relación con la aprobación de fármacos en los Estados Unidos. Sin embargo, en Europa, es posible tener un fármaco aprobado por vías diferentes. Esto se debe a que en la Unión Europea (UE) se puede solicitar la aprobación europea a través de la EMA (“European Medicines Agency”) o a través de las agencias nacionales (en el caso de España, la AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). No obstante, desde noviembre de 2005, todos los nuevos fármacos destinados al tratamiento de determinadas enfermedades (SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas) así como los fármacos desarrollados por medio de procesos biotecnológicos y los que constituyen terapias avanzadas (génica y celular), deben ser aprobados por la EMA.

## 8.1 ORGANISMOS REGULADORES

### ICH: International Conference of Harmonisation

La Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano es el organismo, por excelencia a nivel mundial, que reúne a las autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica de Europa, Japón y Estados Unidos.

Su misión es lograr una armonización en las directrices técnicas y los requisitos para el registro de productos farmacéuticos, para asegurar la inocuidad y eficacia de los medicamentos.

La armonización se logra con el consenso entre científicos, expertos reguladores y la industria de las tres regiones de la ICH. Fruto de ello se elaboran guías aceptadas por las autoridades reguladoras de estas regiones:

- EMA (European Medicines Agency): en Europa
- FDA (Food and Drug Administration): en Estados Unidos
- MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare): en Japón

La armonización en la reglamentación ofrece muchos beneficios directos a los organismos reguladores de cada región. Entre estos beneficios cabe destacar:

- Evitar la duplicación de los ensayos clínicos en seres humanos y reducir al mínimo los ensayos con animales sin comprometer la seguridad y la eficacia.
- Racionalizar el proceso de evaluación legal de las solicitudes de nuevos medicamentos.
- Reducir los tiempos de desarrollo y recursos para el desarrollo de medicamentos.

### EMA: European Medicines Agency

Es un organismo descentralizado de la Unión Europea responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por las compañías farmacéuticas para su uso en la Unión Europea. La EMA se responsabiliza de:

- Evaluación científica de solicitudes de autorización para comercialización en Europa de medicamentos humanos y veterinarios mediante un procedimiento centralizado.
- Aprobación de todos los medicamentos para usos humanos y animales, generados biotecnológicamente o mediante otros procesos, por el procedimiento centralizado.

Así mismo para los medicamentos de terapia avanzada de uso humano, para el tratamiento del VIH / SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, trastornos autoinmunes, enfermedades virales, así como todos los medicamentos huérfanos para tratamiento de enfermedades raras.

- Supervisión constante de la seguridad de los medicamentos a través de una red de farmacovigilancia.
- Estimulación de la innovación y la investigación en el sector farmacéutico. La Agencia ofrece asesoramiento científico y ayuda a las empresas para el desarrollo de nuevos medicamentos. Emite directrices de calidad, seguridad y eficacia.

La EMA está estructurada en seis Comités Científicos:

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP)
- Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP)
- Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC)
- Comité Pediátrico (PDCO)
- Comité de Terapias Avanzadas (CAT)

Dentro de cada uno de estos comités científicos (Scientific Committees) la Agencia tiene una serie de grupos de trabajo (Working Parties) que están formados por expertos. Realizan evaluación científica de las solicitudes de autorización de comercialización así como redacción y revisión de las guías que emite la EMA.

En el contexto del desarrollo preclínico, la EMA emite guías en el ámbito de farmacología, farmacocinética, toxicología, plantas medicinales, además de otra serie de guías generales.

### **AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios**

Es una Agencia estatal por la que España participa, a través de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos, en un modelo en el que las evaluaciones, inspecciones y demás actuaciones técnicas o científicas se realizan por los equipos de las agencias nacionales, en un marco de cooperación gestionado por la Agencia

Europea del Medicamento (EMA), organismo de la UE que aúna los recursos de todas las agencias nacionales europeas.

La AEMPS actúa con arreglo a la normativa y directrices técnicas de la Unión Europea. Su objeto es garantizar que tanto los medicamentos de uso humano como los de uso veterinario y los productos sanitarios, cosméticos y productos de higiene

personal cumplan con estrictos criterios de calidad, seguridad, eficacia y correcta información con arreglo a la normativa vigente sobre dichas materias en el ámbito estatal y de la Unión Europea.

La AEMPS tiene asignadas muchas competencias entre las que destacan evaluar, autorizar, modificar, renovar, restringir, suspender o revocar la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano y veterinario elaborados industrialmente. También es de su competencia realizar la inscripción de autorizaciones y mantenimiento en el Registro de Medicamentos, etc.

### **OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico**

Su misión es la de promover políticas que mejoren el bienestar económico y social de las personas alrededor del mundo.

La OCDE emite guías muy específicas acerca de cómo llevar a cabo los estudios preclínicos de seguridad. Estas guías están enfocadas a la evaluación de sustancias químicas en general para muy diferentes aplicaciones, sin embargo en la mayoría de casos, las recomendaciones que establecen son aplicables también a medicamentos, por lo que habitualmente a la hora de diseñar un estudio preclínico siempre se tiene en cuenta o se hace referencia a estas guías de la OCDE.

### **FDA: Food and Drug Administration**

La FDA estadounidense también emite directrices para la realización de ensayos preclínicos dirigidos a soportar ensayos clínicos y para la autorización de comercialización de medicamentos en Estados Unidos.

## **8.2. BASE LEGISLATIVA: COMUNITARIA Y ESPAÑOLA**

**Legislación comunitaria** (publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea)

Las principales directivas que aplican son:

- La Directiva sobre medicamentos (Directiva 2001/83/EC) en la que se establecen los requisitos que deben cumplir todos los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente que pretenden ser comercializados en un Estado Miembro europeo.  
En ella se especifican las normas y protocolos analíticos, fármaco-toxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas con medicamentos, así como los requisitos en cuanto al contenido del expediente de solicitud de autorización de comercialización.
- Reglamento N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, en el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano y veterinario y su supervisión, una vez éstos ya han sido autorizados (farmacovigilancia).

Asimismo, se definen las tareas, responsabilidades y funcionamiento de la EMA.

En lo que concierne a la solicitud y realización de ensayos clínicos aplican las siguientes directivas:

- La Directiva sobre ensayos clínicos (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo) entró en vigor en abril de 2001, armonizando las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros, en relación a la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos para uso humano.
- La Directiva 2010/C 82/01 especifica unas Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo. Explicita en qué consiste el IMPD (“Investigational Medicinal Product Dossier”), Dossier de un Medicamento en Investigación, y la base para la aprobación de los ensayos clínicos por las autoridades competentes en la UE y como deben de presentarse, entre otros, los datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos siguiendo la estructura del Documento Técnico Común (CTD – Common Technical Document) establecido por la ICH y que es obligatorio.

**Legislación española** (publicada en el Boletín Oficial del Estado).

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Medicamentos de uso humano:
  - Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
  - Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- Investigación clínica. Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano:
  - Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

### **8.3. ASESORÍAS CIENTÍFICAS**

La complejidad del proceso de desarrollo de un medicamento ha llevado a la necesidad de regular el mecanismo de solicitud de asesoramiento a las agencias implicadas, tanto a nivel Nacional como Comunitario. Es importante llevarlas a cabo

porque permiten consensuar con las agencias las estrategias a seguir en el desarrollo del producto. El asesoramiento científico no debe considerarse como una pre-evaluación de un producto. El objetivo es solicitar la opinión de la Agencia sobre cuestiones específicas acerca de lo que podría hacerse con respecto a una situación o problema en particular, en relación con tres áreas principales de desarrollo de productos:

- Clínica
- Preclínica - Toxicología
- Calidad
- Farmacovigilancia
- Cuestiones regulatorias

Concretamente, y a nivel Nacional, la AEMPS ha emitido una Circular (12/2002) con “Instrucciones para la solicitud de asesoramiento científico sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento de uso humano o de uso veterinario, durante las etapas de investigación y desarrollo del mismo, para iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo y otro tipo de asesoramientos”.

Hay tres tipos diferentes de procedimientos de asesoramiento:

- Asesoramiento científico inicial
- Seguimiento de asesoramiento científico
- Asesoramiento previo a la presentación de reuniones de solicitud de autorización

El asesoramiento científico de la EMA es de carácter prospectivo. No es una pre-evaluación de los datos para respaldar una solicitud de autorización de comercialización, sino que se centra en las estrategias de desarrollo. Por tanto, el asesoramiento científico recibido por parte de la Agencia no es jurídicamente vinculante con respecto a cualquier futura autorización de comercialización.

La EMA presta dos tipos de asesoramiento en el desarrollo de medicamentos:

- Asesoramiento científico (“Scientific Advice”): asesoramiento sobre los ensayos y estudios adecuados para el desarrollo de un medicamento para facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de elevada calidad, eficacia y seguridad.
- Protocolos de asistencia (“Protocol Assistance”): forma específica de asesoramiento científico para desarrollos de medicamentos huérfanos para tratamiento de enfermedades raras.

Se pueden realizar solicitudes de asesoramiento científico en relación a:

- Calidad
- No clínica (toxicología y farmacología)
- Clínica (seguridad y eficacia)

También existe la posibilidad de realizar consultas científicas y regulatorias a la “Food and Drug Administration” (FDA) de EE.UU. En lugar de llamarse “asesoramiento científico” (“Scientific Advice”) las consultas a la FDA se llaman “meetings”.

## 9. DESCRIPCIÓN DE LA EMPRESA

VLP Bio nace en Marzo de 2012, con el objetivo estratégico de desarrollar I+D interno, enfocado a la generación de vacunas para salud humana basadas en cápsides virales.

Las principales propiedades de estas vacunas son su alta seguridad biológica, el bajo coste de su producción, su versatilidad para aplicarlas a diferentes epítomos y su capacidad para generar una respuesta inmune en humanos.

Actualmente, VLP Bio aplica su tecnología en dos líneas de investigación: desarrollo de vacunas terapéuticas y de vacunas profilácticas.

### 9.1. ANTECEDENTES

VLP Bio se constituye tras la adquisición de la cartera de patentes y materiales biológicos de Chimera Pharma, la compañía farmacéutica del grupo Bionostra.

Chimera Pharma S.L.U era una empresa biotecnológica que desarrollaba I+D orientado al desarrollo de vacunas de nueva generación, basadas en su plataforma “Virus Like Particles (VLP)”.

Chimera Pharma desarrolló una plataforma tecnológica que permite el diseño y producción de partículas pseudovirales quiméricas “Virus Like Particles (VLP)” de aplicación en la generación de nuevas vacunas para salud animal y humana. Fruto del desarrollo de esta tecnología, la compañía disponía de una cartera de candidatos de vacunas frente a distintas enfermedades de interés humano que están siendo evaluadas para su desarrollo en estas líneas:

- Vacunas profilácticas frente a agentes infecciosos.
- Vacunas terapéuticas frente a diferentes enfermedades como el cáncer.

El abordaje en el diseño de estas vacunas se basó en la construcción de partículas pseudovirales quiméricas capaces de presentar un antígeno relevante a una

enfermedad en la superficie de una cápside viral desprovista de material genético. Estas partículas quiméricas (Q-VLPs) son seguras y altamente inmunogénicas.

## 9.2. ACTIVIDAD DE LA EMPRESA

VLP Bio está enfocada al diseño y producción de partículas pseudovirales quiméricas “*Virus Like Particles (VLP)*” de aplicación en el desarrollo de nuevas vacunas para la salud humana.

## 9.3. PRODUCTOS DE VLP Bio

### Plataforma de vacunas Q-VLP®

VLP Bio posee una plataforma basada en el virus IBDV que permite generar VLPs quiméricas con antígenos orientados a la superficie o hacia el interior de la partícula. De este modo, el sistema permite direccionar la respuesta inmune hacia una respuesta de tipo humoral o celular.

El virus de IBDV se compone de VP1 (RNA polimerasa) VP2, VP3 (como proteínas estructurales) que se sintetizan como una única proteína que es procesada por el producto de VP4 (proteasa). La plataforma tecnológica existente en VLP Bio está basada en la manipulación genética de IBDV y actualmente permite:

- Generar distintas VLPs con distintas propiedades a partir de distintos componentes genéticos de IBDV.
- Generar VLPs quiméricas (QVLP) a partir de construcciones genéticas que incorporan fragmentos de IBDV fusionados a antígenos.
- Generar librerías de VLPs para la determinación de puntos óptimos para la inserción de antígenos.
- Generar VLPs que incorporan puntos de anclaje para la conjugación en su superficie de antígenos diversos.
- Producir VLPs y QVLPs en sistemas estándar en levaduras y baculovirus.

## 9.4. APLICACIONES EN SALUD HUMANA

Las VLPs quiméricas representan un vehículo para la vacunación, profiláctica o terapéutica, contra antígenos relevantes en cáncer, infección, metabolismo, neurodegeneración...

- Inmunoterapia, profiláctica o terapéutica, mediante vacunación contra antígenos peptídicos cuyos epítopos no sean excesivamente grandes y puedan ser introducidos en VLP basadas en pVP2-VP3- antígeno, o preferentemente pVP2-antígeno polipéptido. Esto incluye posibles indicaciones en cáncer, metabolismo o enfermedades infecciosas.



- Inmunoterapia mediante vacunación contra antígenos conjugados químicamente a VLP principalmente de VP2. Esto incluye posibles indicaciones en cáncer, metabolismo o enfermedades infecciosas.

Sobre esta plataforma Q-VLP se desarrollaran vacunas quiméricas VLPs para diferentes áreas terapéuticas:

- **CIN-Cáncer de Cérvix ®**: vacuna terapéutica y profiláctica contra el cáncer de Cérvix.
- **FLU-Gripe Universal ®**: vacuna para la gripe universal.
- **Nuevos candidatos a vacunas terapéuticas y/o profilácticas** (en desarrollo).

## 10. CMO (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATIONS)

CMO (Contract Manufacturing Organization) o OCM (Organización de Fabricación por Contrato) es cualquier compañía que lleva a cabo alguna parte del proceso de conversión de un producto distinta de la organización que posee los derechos para vender el producto bajo su propia marca.

Los servicios ofrecidos por las CMOs incluyen, pero no están limitados a: pre-formulación, desarrollo de la formulación, estudios de estabilidad, desarrollo de métodos, materiales de ensayos clínicos, preclínicos y de fase, materiales de ensayo clínico en etapa tardía, estabilidad formal, ampliación, registro lotes y producción comercial.

### 10.1. USO DE CMOs EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

El uso de CMOs en la industria farmacéutica ha crecido rápidamente en la última década y continúa haciéndolo. Esta tendencia se produce en todos los sectores industriales.

Sin embargo, este crecimiento esconde una amplia variedad de situaciones- desde la compañía “virtual” que desarrolla medicamentos pero no posee infraestructuras para la producción, hasta una gran compañía farmacéutica con una red global de plantas de producción, utilizando fabricantes bajo contrato para complementar las instalaciones internas con capacidades adicionales, tecnologías especializadas o fabricación específica para determinados mercados.

Se están produciendo cambios en ambos sentidos del espectro de posibles situaciones: muchas grandes compañías farmacéuticas están interesadas en moverse hacia un modelo de coste variable, mientras que en algunos casos compañías que antes operaban de forma “virtual”, al menos en un área novedosa como lo es la Biotecnología, ahora están empezando a construir sus propias instalaciones o tienen la intención de hacerlo.

### **10.2. RAZONES PARA UTILIZAR CMOs**

La razón más común dada por las compañías para externalizar es el coste. Evidentemente, muchas empresas no elegirían externalizar si fuese más caro que producirlo ellas mismas, pero hay tres causas principales diferentes al coste que pueden ser consideradas como las razones fundamentales para externalizar. Éstas son: capacidad, tecnología y acceso a mercados.

La producción externa mediante acuerdo es un caso especial de externalización para tener acceso a los mercados: el acuerdo se realiza para lograr el producto y acceder al mercado de ese producto.

### **10.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE UTILIZAR CMOs**

Cualquiera que sea la razón por la que se decide externalizar, existen una serie de ventajas y desventajas de usar CMOs, algunas relacionadas directamente con la razón inicial de externalizar y otras complementarias. Algunos de los pros y contras más comunes son:

#### **Ventajas**

- Externalizar permite al cliente farmacéutico ampliar sus recursos técnicos y sin mayor sobrecarga.
- El cliente puede gestionar sus recursos internos y los costes, centrándose en las competencias básicas y proyectos de alto valor al tiempo que reduce o no la adición de infraestructura o personal técnico.
- Las compañías farmacéuticas virtuales están particularmente bien adaptadas a las asociaciones CMO, y las grandes empresas farmacéuticas están empezando a ver las relaciones con CMOs como estratégicas.
- Trabajar con un CMO también limita la inversión de capital inicial de un cliente para el desarrollo de fármacos, reduciendo así al mínimo el costo de un proyecto.
- Al concentrar los recursos con un proveedor de fuente única, el cliente puede reducir al mínimo la transferencia técnica de los proyectos o productos, reduciendo así los costos imprevistos y potencialmente acelerar nuevos productos al mercado.

#### **Desventajas**

- El cliente farmacéutico que utiliza los servicios de una OCM no tiene control directo sobre el proyecto en lo que respecta a la programación, el costo, la calidad o rendición de cuentas.
- La seguridad es un tema a considerar al seleccionar una CMO ya que la propiedad intelectual y los datos se intercambian entre el cliente y el proveedor de servicios.

## 11. ELABORACIÓN DE UN MODELO DE NEGOCIO

### 11.1. DEFINICIÓN DE MODELO DE NEGOCIO

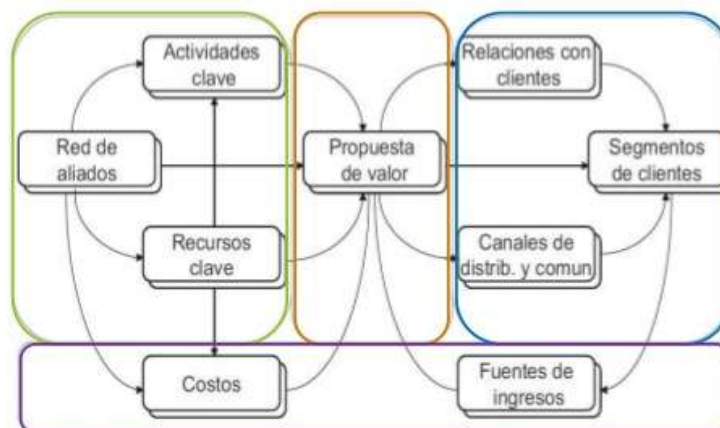
El modelo de negocio describe las bases sobre las que una empresa busca crea, proporciona y capta valor. El diseño del negocio es una herramienta para planificar cómo la empresa pretende servir a los clientes y cómo generar ingresos. Incluye, pues, los aspectos principales del negocio y los ordena para que posteriormente se pueda planificar la estrategia e implementación y se puede observar en la *Figura 5* su posición dentro del proceso de creación de una empresa.



*Figura 5. Posición del Modelo de Negocio dentro del proceso de creación de una empresa*

Un modelo de negocio debe contemplar las siguientes cuestiones, representadas en la *Figura 6*.

- Cómo se seleccionarán los clientes.
- Cómo se definen y se diferencian las ofertas de producto / servicio.
- Cómo se crea utilidad para los clientes.
- Cómo se consiguen y conservan los clientes.
- Cómo se sale al mercado: publicidad y distribución.
- Cómo se definen las tareas a realizar.
- Cómo se configuran los recursos.
- Cómo se consiguen los ingresos y el beneficio.



*Figura 6. Aspectos que comprende un modelo de negocio*

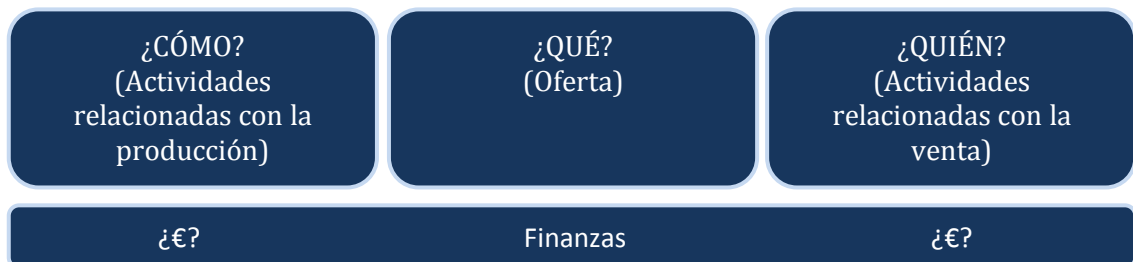
Construir un modelo de negocio aporta valor añadido a cualquier empresa o proyecto empresarial proporcionando un mayor conocimiento y visión de la organización a través de un enfoque sistémico que engloba todos los aspectos de ésta y de sus actividades.

Es importante hacer el ejercicio de proyectar el negocio por ejemplo a 5 o 10 años. Hay que prever dónde se quiere llegar, definir los objetivos a medio-largo plazo. Todos los elementos del modelo de negocio deben girar en torno conseguir los objetivos planteados.

### 11.2. DISEÑO DE UN MODELO DE NEGOCIO

El proceso del diseño del modelo de negocio es parte de la estrategia de éste, por lo que es de vital importancia conocer en profundidad cómo opera la empresa y al mismo tiempo sus fortalezas y debilidades.

Se pueden definir cuatro preguntas básicas que reflejan cuatro áreas principales que configuran la primera armadura del modelo de negocio del proyecto empresarial, las cuales pueden comprobarse en la *Figura 7*.



**Figura 7. Áreas principales de un modelo de negocio**

Ante todo, hay que tener claro cuál es la propuesta de valor (¿QUÉ?), a qué clientes se dirige (¿QUIÉN?) y se qué se dispone para hacerlo (¿CÓMO?). Finalmente, se esbozarán los recursos económicos que se obtendrán, los clientes y los gastos que supondrá elaborar la propuesta de valor.

Se pueden definir para su diseño nueve bloques que desarrollan las cuestiones planteadas inicialmente y que ayudará a validar la forma de hacer viable el proyecto empresarial.

Se puede enfocar el modelo de negocio empezando por cualquiera de estos bloques, según se considere más adecuado. No necesariamente hay que empezar en torno al producto o servicio.

Los bloques son:

1. **Segmentos de clientes:** los diferentes grupos de personas o entidades a las que se dirigen las propuestas de valor: ¿Para quién se crea valor? ¿Está dirigido a uno o a diferentes segmentos? (Mercado de masas, nicho de mercado, mercado segmentado ...)
2. **Propuestas de valor:** el conjunto de productos y servicios que crean valor para un segmento de mercado específico. El objetivo es solucionar los problemas de los clientes y satisfacer sus necesidades mediante propuestas de valor. ¿Qué problema se ayuda a solucionar? ¿Qué valor se ofrece a los clientes? Hay que plantearlo desde la perspectiva de "qué quiere comprar el cliente" versus "qué se vende".
3. **Canales de comunicación, distribución y venta:** la forma en que la empresa establece contacto con los diferentes clientes y cómo les proporciona la propuesta de valor.
4. **Relación con los clientes:** los diferentes tipos de relaciones de la empresa con cada segmento de clientes, que establecen y mantienen de forma independiente para cada segmento. En función de cada cliente, se adaptará el discurso.
5. **Ingresos:** se generan cuando los clientes adquieren las propuestas de valor que ofrece la empresa.
6. **Recursos y capacidades clave:** los activos necesarios para el modelo de negocio, incluidas las personas de la empresa y sus capacidades.
7. **Actividades clave:** las acciones necesarias que deben llevarse a cabo. Habrá que saber si se cuenta con las capacidades necesarias (y recursos clave) para llevar a cabo estas actividades.
8. **Alianzas clave:** las alianzas, los socios, incluso los proveedores que se necesitan para el éxito del modelo de negocio. Quizá algunas actividades se pueden externalizar y/o determinados recursos se pueden adquirir fuera de la empresa.
9. **Gastos:** toda la puesta en marcha de un negocio para poder elaborar y hacer llegar la propuesta de valor a los clientes tiene unos costes asociados. ¿Cuál es la estructura de costes?



# PARTE EXPERIMENTAL

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO ..... | 49 |
| 1.1. PRODUCCIÓN GMP .....   | 49 |
| 1.2. BIOSIMILARES.....  | 50 |
| 2. MODELO DE NEGOCIO .....  | 50 |
| 2.1. PRODUCTOS Y SERVICIOS .....  | 51 |
| 3. ESTUDIO DE FÁRMACOS EN SALIDA DE PATENTES.....                               | 52 |
| 4. CAPACIDADES.....   | 52 |
| 5. SERVICIOS.....   | 53 |
| 5.1. DESARROLLO DEL PROCESO .....   | 53 |
| 5.2. PRODUCCIÓN GMP .....   | 54 |
| 5.3. CONTROL DE CALIDAD.....  | 56 |
| 6. CAPITAL HUMANO.....  | 56 |
| 7. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO .....  | 56 |
| 8. EQUIPAMIENTO.....  | 59 |
| 8.1. EQUIPOS ÁREA DE DESARROLLO DE PROCESOS.....                                | 60 |
| 8.2. EQUIPOS ÁREA DE PRODUCCIÓN.....  | 62 |
| 8.3. EQUIPOS ÁREA DE BIOLOGÍA MOLECULAR.....                                    | 63 |
| 8.4. EQUIPOS ÁREA DE SISTEMAS AUXILIARES.....                                   | 64 |
| 9. CLIENTES .....   | 65 |
| 10. COMPETIDORES .....  | 66 |
| 11. PLAN FINANCIERO .....   | 66 |
| 11.1 TESORERÍA ANUAL .....  | 67 |
| 11.2. CUENTA DE RESULTADOS.....   | 68 |
| 11.3. CRÉDITO HIPOTECARIO.....  | 69 |
| 12. PLANO PLANTA .....  | 70 |





# 1. INTRODUCCIÓN. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

## 1.1. PRODUCCIÓN GMP

Dentro de la producción GMP se engloba el desarrollo, fabricación y control de medicamentos bajo la aplicación de normas que garantizan la calidad requerida para el uso al que están destinados.

- **Situación actual**
  - Existen más de 2000 medicamentos biológicos a disposición de los pacientes.
  - Mientras un medicamento químico es probado de 40 a 50 veces durante su producción, un producto biológico es probado 250 veces o más para garantizar su eficacia.
  - Los productos biológicos, al ser producidos por células vivas, requieren de una serie de pruebas más exhaustivas que los químicos para comprobar su calidad, seguridad y eficacia.
  - Se estima que actualmente los biofármacos representan el 12% de la comercialización mundial de medicamentos con prescripción.
  
- **Perspectivas**
  - Se estima que en los próximos 10 años más del 60% de los productos farmacéuticos que se incorporen al mercado sean por proceso de tecnología biológica.
  - Según numerosos estudios y estadísticas, los medicamentos biológicos son una realidad y una apuesta de futuro.
  - El creciente desarrollo de productos biológicos contribuirá significativamente al aumento de la esperanza de vida de las personas.
  - Para el futuro se esperan crecimientos importantes en las ventas de estos medicamentos, sobre todo en las áreas de oncología y de metabolismo y dolor.

Como consecuencia, al crecer la capacidad productiva aumentará la preocupación de las organizaciones para mantener o alcanzar el liderazgo, para lo cual será requisito imprescindible la producción bajo condiciones GMP.

## 1.2. BIOSIMILARES

Los biosimilares son productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos innovadores, cuya patente ha expirado, producidos por un fabricante diferente, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos.

- **Situación actual**

- La fuerza que impulsa el desarrollo de los biosimilares es de carácter financiero, con el objetivo de ahorrar costos y aumentar el acceso a los tratamientos.
- El área más significativa es el potencial para el desarrollo y aprobación de los anticuerpos monoclonales biosimilares.
- En España se comercializan en la actualidad seis marcas de biosimilares únicamente para tres productos: hormona de crecimiento, EPO y filgrastim.
- Los fármacos biotecnológicos concentran el 46% del mercado hospitalario.

- **Perspectivas**

- Hasta el 2017 expirarán el 64% de las patentes de los productos biológicos, por valor de 450 millones.
- Europa tiene una necesidad crítica para el control de los costes sanitarios debido al envejecimiento de la población.
- Se estima generar de 19.319 millones de euros de ventas en este campo para 2025.
- Se calcula que la diferencia de precio respecto del medicamento de referencia será del 40% en cinco o seis años.

## 2. MODELO DE NEGOCIO

La misión de la compañía es la investigación, desarrollo, producción y distribución de productos y servicios farmacéuticos. Para lograr este objetivo, New-CMO desarrolla procesos altamente competitivos de biología molecular basados en sistemas de expresión, crecimiento celular a escala industrial, extracción y purificación de proteínas.

New-CMO ofrece servicios de desarrollo de procesos y producción a empresas biotecnológicas y farmacéuticas y desarrolla procesos biológicos para la producción de productos biosimilares propios como se muestra en la *Figura 1*.



*Figura 1. Modelo de negocio de la empresa New-CMO*

## **2.1. PRODUCTOS Y SERVICIOS**

La empresa New-CMO, como se ha mencionado anteriormente, presta servicios especializados y altamente cualificados a terceros con el objetivo de superación de las fases clínicas por una parte y además, realiza la investigación, desarrollo, producción y comercialización de biosimilares propios.

- **Servicios a terceros**
  - Desarrollo de línea celular
  - Desarrollo de procesos (upstream y downstream)
  - Producción GMP
  - Desarrollo de métodos analíticos
  - Soporte legal
  
- **Desarrollo de biosimilares**
  - Investigación biosimilares en salida de patentes
  - Desarrollo de línea celular
  - Desarrollo de procesos
  - Producción de productos biosimilares propios
  - Comercialización de biosimilares

Estas dos líneas de negocio son complementarias, con capacidades comunes, lo cual permite utilizar ciertos procesos para ambos objetivos, pudiendo así reducir el coste de producción y siendo por tanto altamente competitivos dentro del mercado.

### 3. ESTUDIO DE FÁRMACOS EN SALIDA DE PATENTES

Para la producción de uno o más biosimilares propios es necesario realizar un estudio previo de todos los fármacos que existen en el mercado actualmente y cuya patente va a expirar en los próximos años además que sea factible su fabricación como biosimilar. Para ello se ha determinado que la plataforma de expresión sean bacterias debido a que es la plataforma que se está utilizando actualmente en la empresa, lo cual resulta más sencillo en un principio, pudiendo en el futuro plantearse la posibilidad de abrir nuevos campos de fabricación.

El resultado de este estudio e investigación ha sido el que se muestra en la *Figura 2*:

| Producto (Principio activo)                        | Fecha expiración de patente |      |      |      | Área terapéutica                                  |
|--|-----------------------------|------|------|------|---|
|  | 2017                        | 2018 | 2019 | 2024 |   |
| <b>Plataforma de expresión: bacterias (E.Coli)</b> |                             |      |      |      |   |
| Neulasta (Pegfilgrastim)                           | 4 años                      |      |      |      | Tratamiento de neutropenia                        |
| Lucentis (Ranibizumab)                             | 4 años                      |      |      |      | Degeneración macular                              |
| Increlex (Mecasermin)                              | 4 años                      |      |      |      | Trastornos del crecimiento                        |
| Somavert (Pegvisomant)                             | 4 años                      |      |      |      | Tratamiento de la acromegalia                     |
| Pegasys (Peginterferón alfa-2a)                    | 5 años                      |      |      |      | Hepatitis B/C Crónica                             |
| Apidra (Insulin glulisine)                         | 5 años                      |      |      |      | Tratamiento de diabetes                           |
| Nplate (Romiplostim)                               | 6 años                      |      |      |      | Recuentos bajos de plaquetas en pacientes con PTI |
| Iplex (Mecasermin rinfabate)                       | 6 años                      |      |      |      | Trastornos del crecimiento                        |
| Cimzia (Certolizumab pegol)                        | 11 años                     |      |      |      | Artritis reumatoide activa                        |

**Figura 2. Fármacos próximos a expiración de patentes**

Según los datos recopilados, los 4 primeros medicamentos son factibles de poderse fabricar en un futuro próximo ya que existe tiempo suficiente para establecer el procedimiento de fabricación así como crear el proceso necesario para llevarlo a cabo.

### 4. CAPACIDADES

El principal valor de la empresa reside en que las capacidades son comunes a las dos líneas de negocio, lo cual permite una mayor variedad en la prestación de servicios.

Las capacidades de la nueva empresa se ha clasificado en:

- **Capacidades Core:** son aquellas capacidades internas de que dispone la empresa para prestar servicios. Éstas son:
  - Equipos Área desarrollo de procesos
  - Equipos Área producción
  - Equipos Área biología molecular
  - Equipos Área analítica Equipos Área sistemas auxiliares
  - Capital humano
  
- **Capacidades externas:** todas aquellas capacidades que la empresa no es capaz de asumir internamente y que por tanto ha decidido externalizar para dar un mejor servicio al cliente. Son las siguientes:
  - Operaciones finales (*Finishing Operations*)
  - Soporte legal

## 5. SERVICIOS

New-CMO ofrece servicios de desarrollo y producción de productos biofarmacéuticos que son desarrollados desde la fase de conceptualización hasta las etapas comerciales, cumpliendo en todo momento con los requerimientos legales de cada fase.

### 5.1. DESARROLLO DEL PROCESO

New-CMO desarrolla productos biológicos utilizando sistemas bacterianos y levaduras como plataformas de expresión (en condiciones GMP cuando son requeridas).

El departamento de I+D dispone de personal perfectamente cualificado en los campos tecnológicos de clonado, expresión, fermentación, plegado de proteínas, purificación y pruebas analíticas.

Los productos obtenidos requieren procesos perfectamente definidos, robustos, escalables y reproducibles que sean a su vez viables comercialmente y cumplan los requerimientos legales.

#### **Generación de sistemas de expresión/Desarrollo de línea celular**

New-CMO proporciona servicios de generación de una línea celular estable para proteínas recombinantes en plataformas de expresión de células de bacterias y levaduras.

El desarrollo de la línea celular es la clave para la obtención de un productos biológico adecuado, por ello se han creado líneas celulares empleando instalaciones propias así como recurriendo a otras compañías que ofrecen sus propias tecnologías de expresión.

### **Desarrollo de la fermentación/Desarrollo de la biosíntesis**

New-CMO lleva a cabo el desarrollo y la optimización de procesos ofreciendo la fermentación en lotes de alta densidad celular. Evaluando los parámetros críticos del proceso, como el control de las impurezas desde las etapas iniciales, el proceso de validación asegura un escalado y transferencia de tecnología adecuados.

### **Purificación de la proteína**

New-CMO dispone de un extenso conocimiento, con un equipo altamente cualificado y capacidad para desarrollar nuevos métodos de purificación para numerosas biomoléculas.

Se lleva a cabo el desarrollo de diferentes productos biológicos mediante procesos robustos, escalables y con un tiempo y coste efectivos de acuerdo con los requerimientos legales.

El departamento de I+D da apoyo al desarrollo de la purificación, cubriendo las diferentes etapas del proceso, como replegado efectivo y controlado, filtración de flujo tangencial, desarrollo y optimización de la cromatografía, inactivación del virus y filtración.

### **Desarrollo analítico**

New-CMO caracteriza sus productos a través de la combinación de técnicas tradicionales y proteínicas para obtener productos biológicos seguros científicamente. El desarrollo y aplicación de métodos analíticos y bioanalíticos efectivos hasta las pruebas finales del producto se lleva a cabo cumpliendo con los requerimientos legales.

New-CMO proporciona la mayor calidad analítica para llevar a cabo un desarrollo satisfactorio desde la fase preclínica hasta la presentación comercial.

Aunque cada técnica analítica proporciona información específica, se puede conseguir un conocimiento exhaustivo del producto mediante la combinación estratégica y cuidadosa de métodos.

### **Formulación**

New-CMO proporciona servicios de formulación consistentes en:

- Selección de diferentes aditivos para API o para el medicamento final.
- Proponer los sistemas o dispositivos de distribución y entrega más adecuados.
- Desarrollar nuevos métodos de indicación de la estabilidad.
- Mejorar los estudios de estabilidad bajo condiciones desfavorables.

## **5.2. PRODUCCIÓN GMP**

New-CMO ofrece un conjunto de programas tecnológicos para la fabricación; desde escala de laboratorio hasta gran escala con el objetivo de obtener una alta calidad

y un coste eficiente, fase I/II de ensayos clínicos y etapa comercial de productos biofarmacéuticos, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales, bajo el cumplimiento GMP. New-CMO es capaz de realizar el programa de desarrollo completo o trabajos individuales, adaptándose en todo momento a las necesidades del cliente.

#### **Fermentación microbiana**

New-CMO dispone de una de las más avanzadas instalaciones de crecimiento microbiano, dotada con equipos avanzados fabricados por los mejores proveedores de la industria de la biotecnología.

Se proporciona suficiente flexibilidad para cumplir con las necesidades de los clientes en términos de calidad, cantidad y tiempo en el desarrollo y producción del material para las fases preclínicas, clínicas y comerciales.

Con la certificación GMP concedida por la autoridad competente (AEMPS) y la experiencia de sus profesionales, New-CMO se posiciona como una alternativa necesaria para el correcto desarrollo de productos biotecnológicos.

#### **Purificación de la proteína**

Los equipos cromatográficos y sistemas de filtración de flujo tangencial permiten llevar a cabo un correcto proceso de purificación.

#### **Formulación**

New-CMO está adquiriendo experiencia en el desarrollo de la formulación mediante la integración de estudios de valoración de la estabilidad del producto.

Se dispone de los equipos y la habilidad para llevar a cabo las etapas primarias de la formulación de un producto terminado. Además, se establecen acuerdos con diversas compañías para proporcionar un servicio de calidad manteniendo siempre el control de todos los procesos así como la dirección de los ensayos.

#### **Operaciones finales y liofilización**

Además de las capacidades para fabricar productos médicos, New-CMO es capaz de proporcionar, a través de sus socios, acceso a operaciones de acabado, permitiendo a los clientes beneficiarse de su experiencia en llenado aséptico y envasado secundario.

Siendo conscientes de lo importante que es su proyecto para los clientes y, en un esfuerzo por cubrir y proporcionar todas las facilidades para el desarrollo y producción de sus moléculas, New-CMO cuenta con acuerdos con las empresas más especializadas en liofilización para garantizar el éxito de esta etapa sin perder el control sobre el proceso de liofilización. Todos los socios están certificados en

GMP y cumplen con los requisitos de calidad para cumplir con las exigencias establecidas y maximizar el porcentaje de éxito de cada etapa del proyecto.

### 5.3. CONTROL DE CALIDAD

Los servicios de control de calidad de New-CMO apoyan el correcto desarrollo de productos biológicos desde la definición del concepto hasta la fase comercial. New-CMO realiza varios tests de control de calidad desde los materiales brutos de los clientes, productos intermedios hasta los productos terminados.

## 6. CAPITAL HUMANO

New CMO cuenta con un equipo multidisciplinar perfectamente cualificado para llevar a cabo las distintas operaciones necesarias para el correcto desarrollo del proceso de producción.

Inicialmente New CMO cuenta con 10 trabajadores que se ajustan al perfil especificado, pudiendo modificarse según la evolución y necesidades de la compañía.

En el esquema de la *Figura 3* se puede observar cada uno de los perfiles que son necesarios para llevar a cabo la función de la empresa, así como las funciones de cada uno de ellos.

| Funciones                                 | Perfiles  |
|---|---|
| Director general/Director de planta       | Experiencia en gestión de empresas biotech                      |
| Director financiero                       | Experiencia en gestión financiera                               |
| Jefe de procesos                          | Experiencia en procesos y producción en plantas biotecnológicas |
| Jefe de administración y recursos humanos | Experto en administración y Gestión documental                  |
| Jefe de control de calidad                | Experto en I+D y Gestión de Calidad                             |
| Responsables de I+D                       | Experto en I+D en la industria biofarmacéutica                  |
| Responsables de producción                | Experto en áreas de producción en plantas biotecnológicas       |

*Figura 3. Capital humano necesario en New-CMO*

## 7. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

El proceso de aumento a escala de un cultivo celular puede ser muy difícil y requerir mucho tiempo, de modo que se necesitan varios meses antes de que los investigadores puedan



obtener un producto. El proceso íntegro de producción de un producto biotecnológico, de inicio a fin, suele conocerse como campaña y normalmente se divide en dos partes principales: elaboración (upstream) y transformación (downstream). Los procesos de elaboración suponen la producción del producto proteico, con mayor frecuencia mediante la utilización de células (de microbios, insectos o mamíferos) que crecen en cultivo. Los procesos de transformación comprenden la recuperación, purificación, formulación y acondicionamiento del producto proteico.

### **Fase de elaboración (Upstream)**

La fase de elaboración comienza con las células que crean o diseñan los científicos para obtener el producto proteico. Una vez conseguida la línea celular deseada, se somete a crioconservación: se congelan un número elevado de viales de células para crear un banco de células. A continuación se inicia un cultivo celular en un matraz que contiene un pequeño volumen de medio de crecimiento. El volumen inicial de medio puede ser de tan sólo 5 ml. El medio aporta los nutrientes y el ambiente óptimo para que sobrevivan las células.

El aumento a escala se lleva a cabo mediante una transferencia gradual de las células en crecimiento a recipientes de crecimiento sucesivamente más grandes que contienen mayores volúmenes de medio. Las células se dividen constantemente siempre que el ambiente de crecimiento siga siendo favorable.

Por ello, cada vez hay más células presentes con cada paso. Cuanto mayor es el número de células, más producto proteico se genera.

La finalidad del proceso de aumento a escala consiste en hacer crecer células con la mayor rapidez posible y en producir la mayor cantidad posible de producto proteico.

Haciendo uso de los mismos ensayos o métodos de análisis empleados en las etapas de I+D iniciales, se mide la concentración y viabilidad celular, así como la concentración y actividad del producto, en cada fase de aumento a escala incremental con fines de control.

Además se vigila y controla el ambiente físico en el que crecen los cultivos celulares. Se realiza manualmente en los pasos iniciales del aumento a escala para optimizar los parámetros de crecimiento, tales como la temperatura, el pH, la concentración de nutrientes y la concentración de oxígeno.

El proceso de control es automático una vez que el cultivo celular es suficientemente extenso como para crecer en biorreactores.

Durante las fases de aumento a escala, fermentación y fabricación es crucial que se controlen y analicen los cultivos para detectar contaminación por bacterias, levaduras u otros microorganismos. Cualquier contaminación de un cultivo estropea la totalidad del lote de producto y supone un coste en tiempo y dinero para la empresa. Se siguen unos protocolos muy estrictos para mantener unas condiciones asépticas en todo momento durante las fases de aumento a escala y fabricación.

### **Fase de transformación (Downstream)**

En la fase de transformación de la fabricación se aísla el producto proteico a partir de las células que lo produjeron. Las proteínas presentes en el interior de la célula (proteínas intracelulares) requieren unos protocolos especiales con el fin de extraerlas para su purificación. Normalmente, esto supone abrir las células de golpe para liberar el producto proteico, que a continuación tiene que purificarse del resto de componentes que existen dentro de la célula. Las proteínas presentes en el exterior de la célula (proteínas extracelulares) son más fáciles de aislar.

Una vez recogido el producto proteico, el siguiente paso es la clarificación. En este paso, se separan la proteína de los detritos celulares. A continuación, se aplica la solución de proteína a una serie de columnas de cromatografía para obtener un producto proteico puro. La purificación de mezclas de proteínas mediante cromatografía en columna separa las proteínas según de sus propiedades fisicoquímicas, como tamaño, forma o carga (+ o -). En otros pasos de purificación se elimina el ADN residual y se desactivan las partículas virales que puedan estar presentes.

Además se debe verificar el aislamiento y la purificación del producto proteico por medio de protocolos de análisis confirmados. Posteriormente, se formula el producto proteico según las especificaciones de I+D y se acondiciona para la entrega al cliente.

New-CMO sigue el siguiente diagrama de proceso representado en la *Figura 4*, en el que se observan las distintas fases del mismo y a partir del cual se definen los diferentes equipos necesarios para llevarlo a cabo.

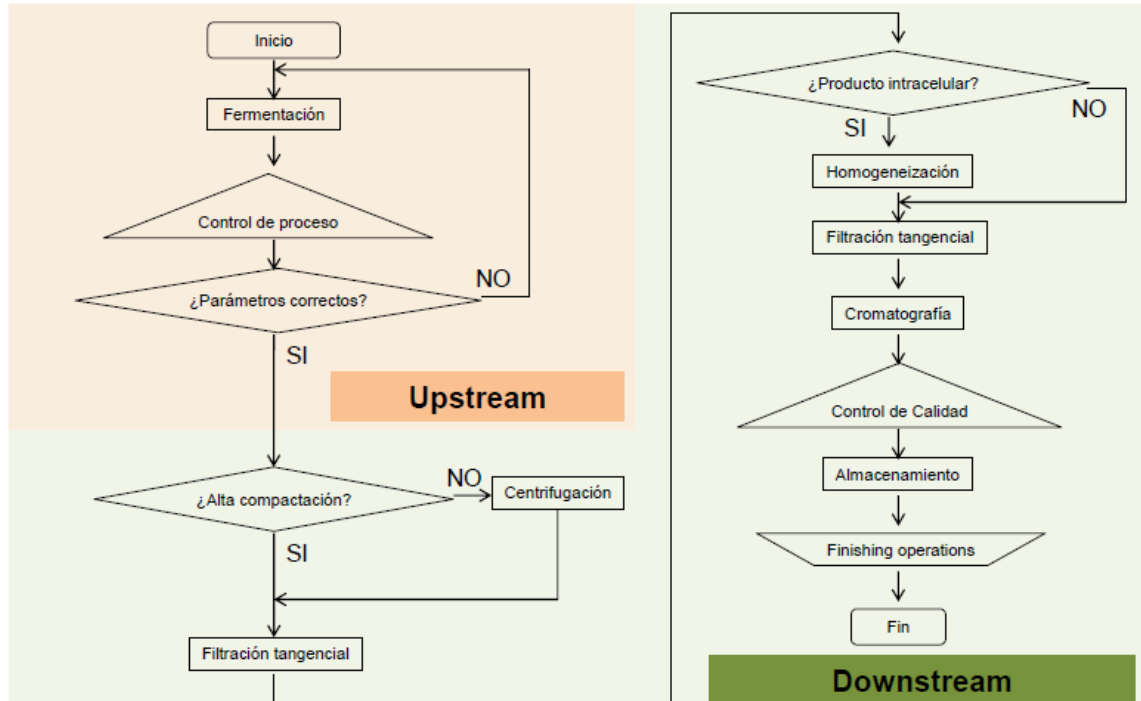


Figura 4. Diagrama de proceso en New-CMO

## 8. EQUIPAMIENTO

Dos de las áreas más importantes dentro del proceso de producción son el área de desarrollo de procesos y el área de producción. Éstas se diferencian, en cuanto a equipamiento, en que los equipos de la primera son los necesarios para realizar el proceso a pequeña escala mientras que los de la segunda son equipos capaces de realizar la producción a gran escala. Por ello, hay que tener en cuenta y se fija como requisito imprescindible el que los equipos de área de desarrollo de procesos sean fácilmente escalables al área de producción.

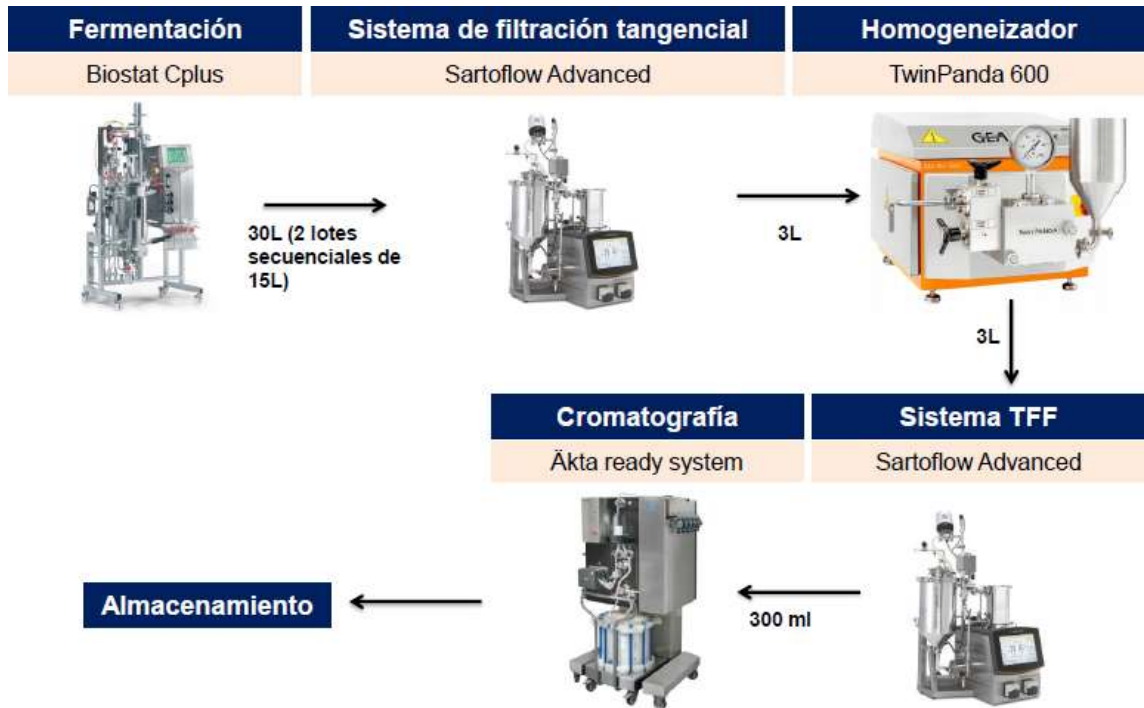
Los equipos empleados en cada una de las fases son los siguientes:

- **Fermentación:** se emplean fermentadores de distinta capacidad para llevar a cabo el crecimiento y la producción.
- **Primary recovery:**
  - Sistemas de filtración tangencial: para separar pequeños tamaños de partículas.
  - Homogeneizadores: en ellos se produce la ruptura de la célula para obtener la proteína de interés.

- **Purificación final:** se emplea para ello un cromatógrafo para la separación y obtención de la proteína de interés.

### 8.1. EQUIPOS ÁREA DE DESARROLLO DE PROCESOS

En el esquema de la *Figura 5* se pueden observar los equipos seleccionados para realizar cada una de las operaciones mencionadas anteriormente.



*Figura 5. Equipos y etapas del área de desarrollo de procesos.*

#### Biostat Cplus

Fermentador/biorreactor con sistema de esterilización incluido, desarrollado para el cultivo de microorganismos y cultivos celulares.

Características y Beneficios:

- Integración sencilla en la infraestructura, pudiendo elegir entre el sistema eléctrico o el calentamiento por vapor para el funcionamiento y la esterilización.
- Potente plataforma de automatización DCU con funciones de control de alimentación gravimétrica y hasta cuatro controladores de flujo másico.
- Diseño compacto y móvil, lo cual ahorra un valioso espacio en el laboratorio.

- Fácil y seguro de utilizar debido al motor del agitador libre de mantenimiento y secuencias automáticas para la esterilización y mantenimiento de la presión.

### **Sartoflow Advanced**

Es un sistema de flujo cruzado de sobremesa modular optimizado para aplicaciones de ultrafiltración, microfiltración y diafiltración utilizados en muchos procesos posteriores, como la purificación de vacunas, anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes.

El sistema es adecuado para el uso a escala de laboratorio para el desarrollo de procesos y los ensayos clínicos, así como para los lotes de producción de pequeña escala.

### **TwinPanda 600**

Es un homogeneizador cuyas condiciones de operación se pueden optimizar y sus resultados son empleados en una amplia variedad de aplicaciones industriales. Se puede desmontar fácilmente para el mantenimiento y limpieza.

Lleva incorporado un manómetro analógico (0-600 bar). El sistema de alimentación es por gravedad a través de un embudo de alimentación, sin ninguna bomba de alimentación. Para productos de alta viscosidad, está disponible un sistema de alimentación neumática de acero inoxidable. La camisa que dispone se puede utilizar tanto para la refrigeración como para el calentamiento del producto.

### **Äkta Ready System**

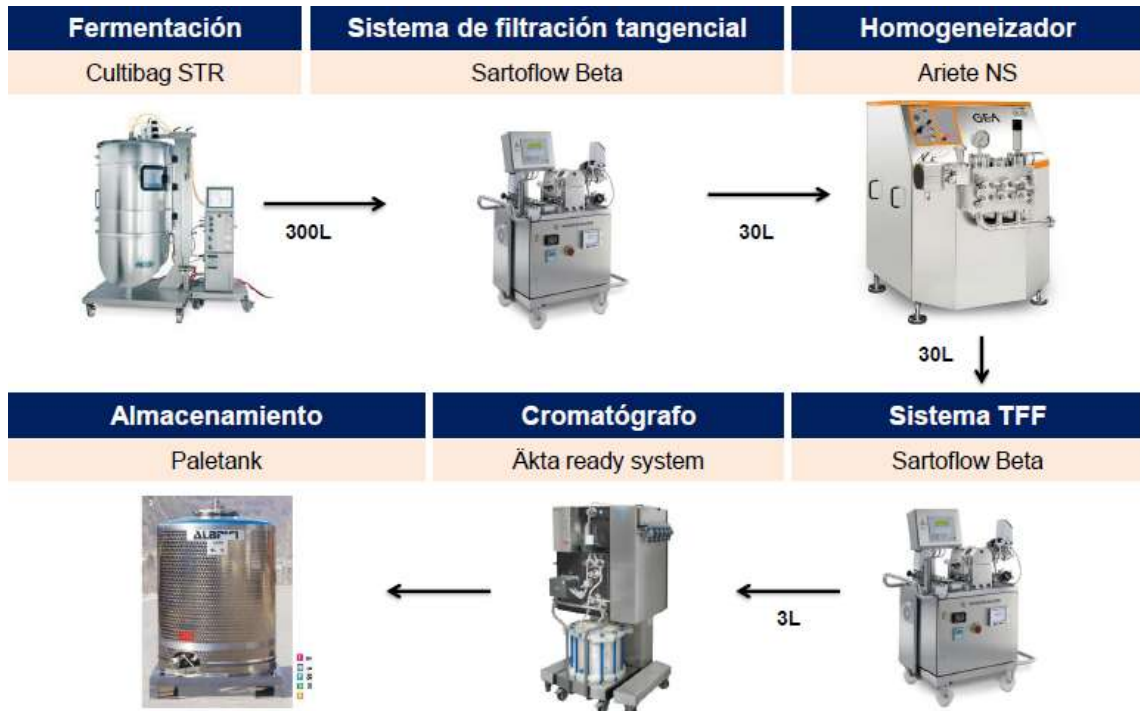
Es un sistema de cromatografía líquida empleado en las fases clínicas tempranas. El sistema se puede utilizar con trayectorias de flujo desechables listas para su uso, eliminando la necesidad de la limpieza entre productos / lotes. Está disponible una versión del cromatógrafo para trabajar en gradiente.

Sus principales características son:

- Riesgo mínimo de contaminación cruzada entre productos / lotes.
- Procesos escalables.
- Sustitución sencilla de la trayectoria del flujo, lo cual elimina la necesidad de limpieza del sistema, incluyendo el desarrollo de métodos y validación.
- Mejora de la economía y la productividad debido a la simplificación de los procedimientos, reduciendo el tiempo de inactividad entre los productos / lotes.

## 8.2. EQUIPOS ÁREA DE PRODUCCIÓN

Los equipos seleccionados para esta parte del proceso están resumidos en la *Figura 6*:



*Figura 6. Equipos del área de producción*

### Cultibag STR

El CultiBag STR es una cámara para el cultivo de células. El CultiBag STR es disponible en volúmenes de trabajo de 12,5 L - 200 L.

Aplicaciones:

- Resultados de un solo uso de la tecnología en la bolsa de mejoras en los costos de validación, se elimina la necesidad para la limpieza y la esterilización y reduce riesgo de contaminación. Fácil de usar, es sin complicaciones y aplicable a una gran variedad de tipos de células, tales como células de insecto y de mamífero células.
- El CultiBag STR tiene un rango de trabajo de 12,5-200 L dependiendo del tipo bolsa.
- Su agitador en posición vertical está preinstalado dentro de la bolsa y contiene dos impulsores.

**Sartoflow Beta**

Es un sistema de filtración de flujo cruzado. Se utiliza en instalaciones de producción para tamaños de lote de hasta 1000 litros. El diseño y la ingeniería siguen los requisitos de cGMP para asegurar fácil puesta en marcha y capacitación del sistema.

Este sistema está equipado con una bomba de pistón rotativo. Dispone de una protección contra marcha en seco y un interruptor de sobrepresión que protegen al sistema y al usuario.

**Ariete NS**

Homogeneizador de alta presión que permite un nivel eficiente de homogeneización así como una perfecta sinergia y la integración de la unidad dentro del resto de la planta, producción continua y eficiente y excelente accesibilidad a los componentes mecánicos para un fácil mantenimiento.

Dado que el proceso de producción es lo que interesa y más concretamente a gran escala, a continuación se muestra un diagrama de flujo para explicar el proceso completo que tendría lugar junto con los equipos empleados.

**8.3. EQUIPOS ÁREA DE BIOLOGÍA MOLECULAR**

Es este área son necesarios los equipos que se muestran a continuación en la *Figura 7*, propios de un laboratorio de este tipo.

| Código producto | Descripción                                      | Marca                          |
|-----------------|--|--------------------------------|
| D1100FIS230V    | Baño seco digital 150 °C 1 plaza                 | Fisherbrand                    |
| 1645050/1704468 | Sistema de electroforesis DNA                    | Bio-Rad                        |
| F202A0176       | Vortex Stirrer 3000 t/min                        | Fisherbrand                    |
| ND2000C         | Espectrofotómetro Nanodrop 2000C                 | Thermo Scientific Nonodrop     |
| 1861096         | Termociclador T100                               | Bio-Rad                        |
| M1335-0016      | Incubador/agotador orbital Innova 42R            | Eppendorf                      |
| INB500          | Incubador Mod. INB500 70°C                       | Memmert                        |
| 5350 000.013    | Bloque térmico con agitación Thermomixer Compact | Eppendorf                      |
| 2012T           | Medidor pH Basic 20                              | Crison                         |
| S-234           | Balanza precisión Summit 230g/0,1mg              | Denver Instruments             |
| 75002440        | Centrífuga Refrigerada Sorvall Legend 17R        | Thermo Scientific Sorvall      |
| CN3033          | Nevera Combinada No frost                        | Liebherr                       |
| 3000400         | Baño Univeba                                     | JP Selecta                     |
| F20520162       | Agitador calefactor ECO 15L                      | Fisherbrand                    |
| 4651140         | Set pipetas                                      | Thermo Scientific Finnpiptette |
| 4001725         | Autoclave Presoclave II-50                       | Selecta                        |
| Bio II-A        | Cabina de seguridad biológica                    | Telstar                        |
| AF103AS         | Máquina de hielo                                 | Scotsman                       |
| GT11            | Contenedor de nitrógeno líquido 12.2 L           | Air liquide                    |
| FBS9470D        | Ultracongelador -86 °C 652 L                     | Thermo Scientific Forma        |
| CS10000012523   | Analizador de imágenes Fluorchem FC2             | Cell Biosciences               |
| F02H/HP         | Cabina de extracción Captair Flow 391            | Captair by Erlab               |
| S-4001          | Balanza analítica Summit 4000g/0,1g              | Denver Instruments             |

Figura 7. Equipos área biología molecular.

#### 8.4. EQUIPOS ÁREA DE SISTEMAS AUXILIARES

El desarrollo de la producción requiere de unos sistemas auxiliares que sirvan de apoyo a todo el proceso productivo.

Los equipos auxiliares de producción participan en la obtención de los productos, por lo que su operación tiene una gran influencia en la calidad final del producto siendo clave su correcto funcionamiento.

Estos equipos son verificados para asegurar que el diseño propuesto es consistente para el propósito marcado en consonancia con las Normas de Buena Fabricación (GMP).



Los equipos presentes en esta área son:

- Sistema de purificación de agua
- Sistema de purificación de aire
- Salas blancas
- Sistema de refrigeración de aire
- Calderas

Por lo tanto y para resumir en el siguiente diagrama de flujo se pueden observar todos los equipos que sería necesarios y el proceso que tendría lugar tanto a pequeña como a gran escala.

En el apartado Anexos, aparece la estimación de costes de los equipos de las principales áreas que componen el proceso a desarrollar.

## 9. CLIENTES

A continuación se muestran los posibles clientes que puede tener la empresa en la *Figura 8*, habiendo estudiado el trabajo que realizan, sus intereses y necesidades.

De forma generalizada se puede decir que todas ellas son compañías dedicadas al desarrollo de fármacos y no disponen de los sistemas de producción de proteínas necesarios para llevar a cabo los procesos.

| Compañía                  | Compañía           |
|---------------------------|--------------------|
| AB-Biotics                | Almirall           |
| Abbvie                    | Bioibérica         |
| Ability pharmaceutical    | Grupo Pharmasierra |
| Advanced Medical Projects | Janus              |
| Advancell                 |                    |
| Algenex                   |                    |

*Figura 8. Clientes*

## 10. COMPETIDORES

En la tabla de la *Figura 9* se pueden observar los principales competidores de New-CMO teniendo en cuenta únicamente la línea de negocio correspondiente a la prestación de servicios a terceros, puesto que en lo relativo a la fabricación de biosimilares está aún pendiente decidir en qué biosimilar/es se va a centrar la empresa.

| Compañía              | Capacidad de producción |
|-----------------------|-------------------------|
| Lonza                 | 20-20000 L              |
| Genhelix              | Hasta 2000 L            |
| Eurogentec            | 50 - 350 L              |
| Biovian               | 20-200 L                |
| Biomeva               | Hasta 1000 L            |
| 3P Biopharmaceuticals | 10-1000 L               |

*Figura 9. Competidores*

## 11. PLAN FINANCIERO

Con el plan financiero se pretende analizar la viabilidad económico-financiera del proyecto.

Para ello se han tenido en cuenta los siguientes factores:

- **Inversiones necesarias:** se deben agrupar las diferentes partidas de inversión.
- **Inversiones en capital circulante:** hay que indicar las necesidades de tesorería operativa, el stock de materiales y los plazos medios de cobro y pago a proveedores.
- **Financiación:** una vez fijadas las inversiones necesarias, hay que detallar la cuantía de recursos propios con los que cuentas así como las posibles subvenciones, mostrando el volumen de financiación externa que se precisa.
- **Estados financieros provisionales:** se debe realizar una previsión de los resultados futuros del proyecto, incluyendo el volumen de ventas previsto y los costes necesarios para la consecución de esos ingresos. Además hay que mostrar los balances provisionales, en los que se integren las previsiones de inversión, financiación y la cuenta de resultados.
- **Necesidades de personal:** descripción de los puestos de trabajo, detallando los salarios brutos de los empleados.
- **Costes de las operaciones:** se debe detallar los costes directamente asociados al proceso productivo, especialmente los referidos a mano de obra directa, consumos de materias primas y auxiliares, energía, etc.

- **Estudio administrativo-legal:** debes incluir aquellos aspectos legales que afecten a la actividad, como cuestiones medioambientales, licencias y autorizaciones.

El plan financiero se divide en dos fases:

- **Fase de desarrollo:** se estiman tanto los ingresos de la fase (subvenciones de I+D+i), como los gastos (gastos de I+D para el desarrollo pre-clínico, clínico y registro, gastos generales y de promoción).
- **Fase de comercialización:** se estiman tanto los ingresos por ventas (venta de producto) como los gastos (gastos de producción, gastos de ventas y gastos generales)

### **11.1 TESORERÍA ANUAL**

En la tabla de la *Figura 10* se puede observar el flujo de tesorería anual en el periodo 2014-2019. En ella aparecen las entradas y salidas de caja así como la caja final e inicial que dan una idea de las necesidades económicas de la empresa, lo cual permite estimar la cantidad de dinero necesaria en cada uno de los ejercicios así como el flujo económico en cada uno de ellos.

En los Anexos que se adjuntan en este proyecto se incluye el flujo de tesorería de cada uno de los años que se exponen a continuación minuciosamente detallados.

|                                     | 2014                | 2015                | 2016                | 2017                | 2018                | 2019                | Total Previsto      |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Caja Inicial</b>                 | <b>-2.523.430,3</b> | <b>-4.161.744,2</b> | <b>-5.301.016,9</b> | <b>-6.440.290,7</b> | <b>-7.579.565,5</b> | <b>-8.718.841,2</b> | <b>-8.718.841,2</b> |
| <b>Salidas de caja</b>              | <b>3.881.458,7</b>  | <b>1.275.803,7</b>  | <b>1.275.804,7</b>  | <b>1.275.805,7</b>  | <b>1.275.806,7</b>  | <b>1.275.807,7</b>  | <b>10.260.487,4</b> |
| Personal                            | 418.800,0           | 428.400,0           | 428.400,0           | 428.400,0           | 428.400,0           | 428.400,0           | 2.560.800,0         |
| Gastos Internos                     | 74.400,0            | 56.400,0            | 56.400,0            | 56.400,0            | 56.400,0            | 56.400,0            | 356.400,0           |
| Materiales                          | 66.000,0            | 48.000,0            | 48.000,0            | 48.000,0            | 48.000,0            | 48.000,0            | 306.000,0           |
| De oficina                          | 30.000,0            | 12.000,0            | 12.000,0            | 12.000,0            | 12.000,0            | 12.000,0            | 90.000,0            |
| De laboratorio                      | 36.000,0            | 36.000,0            | 36.000,0            | 36.000,0            | 36.000,0            | 36.000,0            | 216.000,0           |
| Viajes                              | 8.400,0             | 8.400,0             | 8.400,0             | 8.400,0             | 8.400,0             | 8.400,0             | 50.400,0            |
| Gastos Externos                     | 378.000,0           | 378.000,0           | 378.000,0           | 378.000,0           | 378.000,0           | 378.000,0           | 2.268.000,0         |
| Ensayos clínicos                    | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 2.220.000,0         |
| Proyecto de I+D I (biosimilar)      | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 370.000,0           | 2.220.000,0         |
| Finishing operations                | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 300.000,0           |
| Toxicología                         | 300.000,0           | 300.000,0           | 300.000,0           | 300.000,0           | 300.000,0           | 300.000,0           | 1.800.000,0         |
| Soporte legal                       | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 120.000,0           |
| Prestación de servicios cliente     | 70.000,0            | 70.000,0            | 70.000,0            | 70.000,0            | 70.000,0            | 70.000,0            | 420.000,0           |
| Finishing operations                | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 50.000,0            | 300.000,0           |
| Soporte legal                       | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 20.000,0            | 120.000,0           |
| Colaboraciones de I+D               | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 48.000,0            |
| Ensayos inmunogénicos               | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 8.000,0             | 48.000,0            |
| Licencias y otros                   | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Patentes                            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Mantenimiento                       | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Nueva IP                            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Gastos Generales                    | 2.254.260,0         | 106.760,0           | 106.760,0           | 106.760,0           | 106.760,0           | 106.760,0           | 2.788.060,0         |
| Inversiones                         | 108.991,8           | 108.991,8           | 108.991,8           | 108.991,8           | 108.991,8           | 108.991,8           | 653.951,1           |
| Devolución de Deuda (principal)     | 41.250,0            | 46.350,0            | 47.741,5            | 49.174,7            | 50.651,0            | 52.171,5            | 287.338,7           |
| Gastos Financieros                  | 14.470,0            | 14.370,0            | 12.979,5            | 11.547,3            | 10.072,0            | 8.552,5             | 71.991,3            |
| Impuestos                           | 591.286,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 1.273.946,3         |
| IVA                                 | 591.286,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 1.273.946,3         |
| Sociales                            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Total</b>                        | <b>2014</b>         | <b>2015</b>         | <b>2016</b>         | <b>2017</b>         | <b>2018</b>         | <b>2019</b>         | <b>Total</b>        |
| Entradas de Caja                    | 438.228,4           | 241.489,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 1.225.845,8         |
| FP                                  | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Créditos L/P                        | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Créditos C/P                        | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Subvenciones                        | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ingresos financieros                | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ingresos fiscales                   | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ventas                              | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Devolución de IVA                   | 438.228,4           | 241.489,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 136.531,9           | 1.225.845,8         |
| <b>Caja Final anual</b>             | <b>-5.966.660,7</b> | <b>-5.196.058,0</b> | <b>-6.440.289,8</b> | <b>-7.579.561,5</b> | <b>-8.718.840,3</b> | <b>-9.858.117,1</b> |                     |
| <b>Caja Final Antes de acciones</b> | <b>-3.443.230,3</b> | <b>-4.177.514,2</b> | <b>-5.616.017,0</b> | <b>-6.756.090,9</b> | <b>-7.895.365,7</b> | <b>-9.031.611,6</b> | <b>-9.031.611,6</b> |

**Figura 10. Flujo de tesorería anual**

Para los ensayos inmunogénicos se ha supuesto una cantidad de 8.000 € por producto que tendría que ser modificada para el total de los productos que finalmente se decidan fabricar.

## 11.2. CUENTA DE RESULTADOS

Mediante la cuenta de resultados que aparece en la *Figura 11* se pretende informar del resultado de la gestión de la empresa como consecuencia de las operaciones ordinarias (ingresos y gastos) que realizada de forma continuada, y de las cuales se obtiene un resultado.

|                                     | 2014                 | 2015                | 2016                | 2017                | 2018                | 2019                |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Importe neto                        | 0,00                 | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| Trabajos realizados para el activo  | 897.791,84           | 907.391,84          | 907.391,84          | 907.391,84          | 907.391,84          | 907.391,84          |
| Otros ingresos                      | 0,00                 | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| <b>Total Ingresos</b>               | <b>897.791,84</b>    | <b>907.391,84</b>   | <b>907.391,84</b>   | <b>907.391,84</b>   | <b>907.391,84</b>   | <b>907.391,84</b>   |
| Aprovisionamientos                  | 0,00                 | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| Gastos de Personal                  | 418.800,00           | 428.400,00          | 428.400,00          | 428.400,00          | 428.400,00          | 428.400,00          |
| Gastos de Explotación               | 2.406.660,00         | 241.160,00          | 241.160,00          | 241.160,00          | 241.160,00          | 241.160,00          |
| Gastos de I+D                       | 478.991,84           | 478.991,84          | 478.991,84          | 478.991,84          | 478.991,84          | 478.991,84          |
| <b>Total gastos</b>                 | <b>3.304.451,84</b>  | <b>1.148.551,84</b> | <b>1.148.551,84</b> | <b>1.148.551,84</b> | <b>1.148.551,84</b> | <b>1.148.551,84</b> |
| <b>Resultado Bruto</b>              | <b>-2.406.660,00</b> | <b>-241.160,00</b>  | <b>-241.160,00</b>  | <b>-241.160,00</b>  | <b>-241.160,00</b>  | <b>-241.160,00</b>  |
| Amortizaciones                      | 16.348,78            | 32.697,55           | 49.046,33           | 65.395,11           | 81.743,88           | 98.092,66           |
| <b>Resultado de explotación</b>     | <b>-2.423.008,78</b> | <b>-273.857,55</b>  | <b>-290.206,33</b>  | <b>-306.555,11</b>  | <b>-322.903,88</b>  | <b>-339.252,66</b>  |
| <b>Resultado financiero</b>         | <b>41.250,00</b>     | <b>46.350,00</b>    | <b>47.741,50</b>    | <b>49.174,75</b>    | <b>50.650,99</b>    | <b>52.171,52</b>    |
| <b>Resultado antes de impuestos</b> | <b>-2.464.258,78</b> | <b>-320.207,55</b>  | <b>-337.947,83</b>  | <b>-355.729,85</b>  | <b>-373.554,87</b>  | <b>-391.424,18</b>  |
| Impuestos                           | -739.277,63          | -835.339,90         | -936.724,25         | -1.043.443,20       | -1.155.509,66       | -1.272.936,92       |
| Deducciones Fiscales                | 303.244,78           | 307.276,78          | 307.276,78          | 307.276,78          | 307.276,78          | 307.276,78          |
| <b>Impuestos</b>                    | <b>-436.032,86</b>   | <b>211.214,51</b>   | <b>205.892,43</b>   | <b>200.557,82</b>   | <b>195.210,32</b>   | <b>189.849,52</b>   |
| <b>Resultado del ejercicio</b>      | <b>-2.900.291,63</b> | <b>-108.993,04</b>  | <b>-132.055,40</b>  | <b>-155.172,03</b>  | <b>-178.344,55</b>  | <b>-201.574,65</b>  |

**Figura 11. Cuenta de resultados**

Es necesario especificar que como gastos de explotación, se han supuesto los gastos internos, la prestación de servicios a clientes, las colaboraciones I+D y los gastos generales.

### 11.3. CRÉDITO HIPOTECARIO

Se ha estimado que el precio del edificio que es necesario adquirir es de 1.000.000 €, de los que se pagarán 500.000 € al contado y el resto en préstamo hipotecario, el cual se encuentra detallado en la tabla de la *Figura 12* y para lo cual se ha supuesto un tipo de interés del 3%:

| Año | Deuda      | Pago anual | Interés anual | Principal Anual | Interés mensual | Principal mensual |
|-----|------------|------------|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 1   | 500.000,00 | 60.000,00  | 15.000,00     | 45.000,00       | 1.250,00        | 3.750,00          |
| 2   | 455.000,00 | 60.000,00  | 13.650,00     | 46.350,00       | 1.137,50        | 3.862,50          |
| 3   | 408.650,00 | 60.001,00  | 12.259,50     | 47.741,50       | 1.021,63        | 3.978,46          |
| 4   | 360.908,50 | 60.002,00  | 10.827,26     | 49.174,75       | 902,27          | 4.097,90          |
| 5   | 311.733,76 | 60.003,00  | 9.352,01      | 50.650,99       | 779,33          | 4.220,92          |
| 6   | 261.082,77 | 60.004,00  | 7.832,48      | 52.171,52       | 652,71          | 4.347,63          |
| 7   | 208.911,25 | 60.005,00  | 6.267,34      | 53.737,66       | 522,28          | 4.478,14          |
| 8   | 155.173,59 | 60.006,00  | 4.655,21      | 55.350,79       | 387,93          | 4.612,57          |
| 9   | 99.822,80  | 60.007,00  | 2.994,68      | 57.012,32       | 249,56          | 4.751,03          |
| 10  | 42.810,48  | 60.008,00  | 1.284,31      | 42.810,48       | 107,03          | 3.567,54          |

**Figura 12. Crédito hipotecario**

## 12. PLANO PLANTA

En el Anexo correspondiente aparece el plano de planta realizado el cual se toma como referencia al adquirir el edificio que albergue las instalaciones. En él se han reflejado todas las áreas necesarias para llevar a cabo el proceso de producción así como las oficinas y zonas comunes de que debe disponer el edificio.

## CONCLUSIONES

- Se ha elaborado un Plan de negocio para la creación de una empresa paralela a la existente (VLPBio) describiendo las dos líneas principales de negocio en las que se basa.
- En base a estas líneas de negocio se han determinado los servicios que la empresa presta a sus clientes así como los productos biosimilares que desarrollará en función del estudio de patentes también realizado en este proyecto.
- Dentro de este Plan de negocio, se han analizado los posibles clientes y competidores que tiene la empresa.
- Se ha realizado un estudio económico que ha dado como resultado la cantidad necesaria para llevar a cabo este proyecto aquí planteado, lo cual da una idea del volumen de negocio de la empresa y de las previsiones económicas de la misma. Para ello se ha realizado un plan financiero en el que se justifica la viabilidad económica del proyecto y que servirá posteriormente para solicitar las ayudas oportunas que permitirán llevar a cabo el plan de negocio con el objetivo de crear la empresa en cuestión.
- Se han determinado los equipos necesarios para llevar a cabo los distintos procesos en los que estaría basada la empresa así como su estimación económica, lo cual da una aproximación del capital necesario para llevar a cabo el proyecto y que queda reflejado en el estudio económico mencionado anteriormente. Para ello se han tenido en cuenta las capacidades de cada uno de los equipos seleccionados y las cantidades de producción necesarias.
- Se ha realizado un plano de la distribución de los laboratorios y diferentes espacios necesarios para llevar a cabo las diversas actividades que en el proyecto se han descrito.
- Durante la realización de este proyecto, se ha mantenido contacto con diversos proveedores y clientes lo cual me ha permitido ampliar mis conocimientos en este campo así como aprender a tratar con personas de diversa responsabilidad, permitiéndome esto también adquirir responsabilidad dentro de la empresa y tomar decisiones acerca del proyecto llevado a cabo.
- La realización de este proyecto me ha ayudado a ampliar mis conocimientos más allá de los adquiridos durante los estudios y a conocer nuevos campos como la biotecnología y la medicina que han permitido desarrollarme no sólo profesionalmente sino también personalmente al conocer de cerca el entorno laboral en el que dichas áreas se ponen en práctica.





# ANEXOS

## ANEXO 1: FLUJO DE TESORERÍA

|  | ene-14             | feb-14          | mar-14           | abr-14          | may-14          | jun-14          | jul-14           | ago-14          | sep-14          | oct-14          | nov-14          | dic-14           | Total              |
|--|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|
| <b>Caja Inicial</b>                      | 0,0                | -2.192.087,5    | -1.867.846,1     | -1.967.753,9    | -2.008.921,7    | -2.099.815,2    | -2.143.566,3     | -2.316.610,3    | -2.361.940,3    | -2.408.810,3    | -2.476.770,3    | -2.523.430,3     | -2.523.430,3       |
| <b>Salidas de caja</b>                   | <b>2.192.087,5</b> | <b>50.136,1</b> | <b>101.673,9</b> | <b>51.878,5</b> | <b>92.962,0</b> | <b>52.949,7</b> | <b>175.298,5</b> | <b>68.818,5</b> | <b>51.878,5</b> | <b>70.028,5</b> | <b>51.878,5</b> | <b>921.868,5</b> | <b>3.881.458,7</b> |
| <b>Personal</b>                          | <b>34.900,0</b>    | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b>  | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b>  | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b> | <b>34.900,0</b>  | <b>418.800,0</b>   |
| <b>Director</b>                          | 10.000,0           | 10.000,0        | 10.000,0         | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0         | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0         | 120.000,0          |
| <b>Director financiero</b>               | 3.500,0            | 3.500,0         | 3.500,0          | 3.500,0         | 3.500,0         | 3.500,0         | 3.500,0          | 3.500,0         | 3.500,0         | 3.500,0         | 3.500,0         | 3.500,0          | 42.000,0           |
| <b>Jefe de procesos</b>                  | 3.700,0            | 3.700,0         | 3.700,0          | 3.700,0         | 3.700,0         | 3.700,0         | 3.700,0          | 3.700,0         | 3.700,0         | 3.700,0         | 3.700,0         | 3.700,0          | 44.400,0           |
| <b>Administración y recursos humanos</b> | 1.300,0            | 1.300,0         | 1.300,0          | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0          | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0          | 15.600,0           |
| <b>Gestión de Calidad</b>                | 3.200,0            | 3.200,0         | 3.200,0          | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0          | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0          | 38.400,0           |
| <b>2 Responsables I+D</b>                | 6.000,0            | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 72.000,0           |
| <b>2 Responsables Producción</b>         | 6.000,0            | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 72.000,0           |
| <b>Becarios</b>                          | 1.200,0            | 1.200,0         | 1.200,0          | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0          | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0          | 14.400,0           |
| <b>IRPF Pagado</b>                       | 0,0                | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0                |
| <b>SS</b>                                | 0,0                | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0                |
| <b>Gastos Internos</b>                   | <b>23.700,0</b>    | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>   | <b>74.400,0</b>    |
| <b>Materiales</b>                        | <b>23.000,0</b>    | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>   | <b>66.000,0</b>    |
| <b>De oficina</b>                        | 20.000,0           | 0,0             | 2.000,0          | 0,0             | 2.000,0         | 0,0             | 2.000,0          | 0,0             | 2.000,0         | 0,0             | 2.000,0         | 0,0              | 30.000,0           |
| <b>De laboratorio</b>                    | 3.000,0            | 3.000,0         | 3.000,0          | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0          | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0          | 36.000,0           |
| <b>Viajes</b>                            | 700,0              | 700,0           | 700,0            | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0            | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0            | 8.400,0            |
| <b>Gastos Externos</b>                   | <b>100.000,0</b>   | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>178.000,0</b> | <b>378.000,0</b>   |
| <b>Ensayos clínicos</b>                  | 100.000,0          | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 170.000,0        | 370.000,0          |
| <b>Proyecto de I+D I (biosimilar)</b>    | 100.000,0          | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 170.000,0        | 370.000,0          |
| <b>Finishing operations</b>              | 0,0                | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 50.000,0         | 50.000,0           |
| <b>Toxicología</b>                       | 100.000,0          | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 300.000,0          |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|                                 |                    |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                  |                    |
|---------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--------------------|
| Soporte legal                   | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0         | 20000,0            |
| Prestación de servicios cliente | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 70.000,0         | 70.000,0           |
| Finishing operations            | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0         | 50000,0            |
| Soporte legal                   | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0         | 20000,0            |
| Colaboraciones de I+D           | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0          | 8.000,0            |
| Ensayos inmunogénicos           | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0          | 8000,0             |
| Licencias y otros               | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Patentes                        | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Mantenimiento                   | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Nueva IP                        | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| <b>Costos Generales</b>         | <b>1.659.050,0</b> | <b>4.710,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>6.150,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>6.150,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>6.150,0</b> | <b>4.150,0</b> | <b>547.150,0</b> | <b>2.254.260,0</b> |
| Compra oficina/laboratorio      | 500.000,0          | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 500.000,0        | 1.000.000,0        |
| Equipamiento laboratorio        | 1.000.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 1.000.000,0        |
| Mantenimiento edificio          | 400,0              | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0            | 4.800,0            |
| Mantenimiento laboratorio       | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 40.000,0         | 40.000,0           |
| Asociaciones                    | 0,0                | 560,0          | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 560,0              |
| Gestoría                        | 350,0              | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0            | 4.200,0            |
| Soporte Legal                   | 2.000,0            | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0              | 8.000,0            |
| Notarias/Registros/auditorias   | 3.000,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 3.000,0          | 6.000,0            |
| Marketing y Comunicación        | 500,0              | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0            | 6.000,0            |
| Telefonía/ IT                   | 300,0              | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0            | 3.600,0            |
| Fiscal                          | 500,0              | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0            | 6.000,0            |
| Seguridad y Salud               | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Impuestos                       | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Seguros                         | 300,0              | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0            | 3.600,0            |
| Formación                       | 0,0                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0                |
| Limpieza                        | 200,0              | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0            | 2.400,0            |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |                  |                |                 |                |                 |                |                 |                 |                |                 |                |                  |                  |
|--|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|
| Mobiliario                             | 150.000,0        | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0            | 151.100,0        |
| Otros Gastos                           | 1.500,0          | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0          | 18.000,0         |
| <b>Inversiones</b>                     | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>41.153,2</b> | <b>0,0</b>     | <b>33.953,3</b> | <b>2.885,3</b> | <b>0,0</b>      | <b>16.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>15.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       | <b>108.991,8</b> |
| Adquisición de patentes                | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
| Equip. Oficina y Laboratorio           | 0,0              | 0,0            | 41.153,24       | 0,00           | 33.953,30       | 2.885,31       | 0,0             | 16.000,0        | 0,0            | 15.000,0        | 0,0            | 0,0              | 108.991,8        |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | <b>0,0</b>       | <b>3.750,0</b> | <b>3.750,0</b>  | <b>3.750,0</b> | <b>3.750,0</b>  | <b>3.750,0</b> | <b>3.750,0</b>  | <b>3.750,0</b>  | <b>3.750,0</b> | <b>3.750,0</b>  | <b>3.750,0</b> | <b>3.750,0</b>   | <b>41.250,0</b>  |
| Crédito Hipotecario                    | 0,0              | 3.750,0        | 3.750,0         | 3.750,0        | 3.750,0         | 3.750,0        | 3.750,0         | 3.750,0         | 3.750,0        | 3.750,0         | 3.750,0        | 3.750,0          | 41.250,0         |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
| <b>Gastos Financieros</b>              | <b>60,0</b>      | <b>1.310,0</b> | <b>1.310,0</b>  | <b>1.310,0</b> | <b>1.310,0</b>  | <b>1.310,0</b> | <b>1.310,0</b>  | <b>1.310,0</b>  | <b>1.310,0</b> | <b>1.310,0</b>  | <b>1.310,0</b> | <b>1.310,0</b>   | <b>14.470,0</b>  |
| Crédito Hipotecario                    | 0,0              | 1.250,0        | 1.250,0         | 1.250,0        | 1.250,0         | 1.250,0        | 1.250,0         | 1.250,0         | 1.250,0        | 1.250,0         | 1.250,0        | 1.250,0          | 13.750,0         |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
|  | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |
| Otros gastos financieros               | 60,0             | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0             | 720,0            |
| <b>Impuestos</b>                       | <b>374.377,5</b> | <b>1.766,1</b> | <b>10.710,7</b> | <b>2.068,5</b> | <b>9.198,7</b>  | <b>2.254,4</b> | <b>23.488,5</b> | <b>5.008,5</b>  | <b>2.068,5</b> | <b>5.218,5</b>  | <b>2.068,5</b> | <b>153.058,5</b> | <b>591.286,9</b> |
| IVA                                    | 374.377,5        | 1.766,1        | 10.710,7        | 2.068,5        | 9.198,7         | 2.254,4        | 23.488,5        | 5.008,5         | 2.068,5        | 5.218,5         | 2.068,5        | 153.058,5        | 591.286,9        |
| Sociedades                             | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0              | 0,0              |

| ene-14 | feb-14 | mar-14 | abr-14 | may-14 | jun-14 | jul-14 | ago-14 | sep-14 | oct-14 | nov-14 | dic-14 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                         |            |                  |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                  |
|-------------------------|------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>Entradas de Caja</b> | <b>0,0</b> | <b>374.377,5</b> | <b>1.766,1</b> | <b>10.710,7</b> | <b>2.068,5</b> | <b>9.198,7</b> | <b>2.254,4</b> | <b>23.488,5</b> | <b>5.008,5</b> | <b>2.068,5</b> | <b>5.218,5</b> | <b>2.068,5</b> | <b>438.228,4</b> |
| FP                      | 0,0        | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| Socios                  | 0,0        | 0,0              | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Créditos L/P</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Créditos C/P</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Subvenciones</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Intereses depósitos         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Otros                       | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Deducciones I+D             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                     |     |           |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |     |           |
|---------------------|-----|-----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|-----|-----------|
| Ventas              | 0,0 | 0,0       | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Ventas biosimilares | 0,0 | 0,0       | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Ventas servicios    | 0,0 | 0,0       | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Devolución de IVA   | 0,0 | 374.377,5 | 1.766,1 | 10.710,7 | 2.068,5 | 9.198,7 | 2.254,4 | 23.488,5 | 5.008,5 | 2.068,5 | 5.218,5 | 2.068,5 |     | 438.228,4 |

|            |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |  |              |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|
| Caja Final | -2.192.087,5 | -1.867.846,1 | -1.967.753,9 | -2.008.921,7 | -2.099.815,2 | -2.143.566,3 | -2.316.610,3 | -2.361.940,3 | -2.408.810,3 | -2.476.770,3 | -2.523.430,3 | -3.443.230,3 |  | -3.443.230,3 |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|

|  | ene-15 | feb-15 | mar-15 | abr-15 | may-15 | jun-15 | jul-15 | ago-15 | sep-15 | oct-15 | nov-15 | dic-15 | Total |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |  |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|
| Caja Inicial | -3.443.230,3 | -3.470.142,3 | -3.497.159,9 | -3.598.067,8 | -3.640.235,6 | -3.732.129,1 | -3.776.880,1 | -3.950.924,2 | -3.997.254,2 | -4.045.124,2 | -4.114.084,2 | -4.161.744,2 |  | -4.161.744,2 |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|

|                     |           |          |           |          |          |          |           |          |          |          |          |           |  |             |
|---------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|--|-------------|
| Salidas de caja     | 179.970,5 | 51.178,1 | 102.715,9 | 52.920,5 | 94.004,0 | 53.991,7 | 176.340,5 | 69.860,5 | 52.920,5 | 71.070,5 | 52.920,5 | 317.910,5 |  | 1.275.803,7 |
| Personal            | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0  |  | 428.400,0   |
| Director            | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0  |  | 120.000,0   |
| Director financiero | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   |  | 48.000,0    |
| Jefe de procesos    | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   |  | 48.000,0    |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|                                   |                  |                |                |                |                |                |                  |                |                |                |                |                |                  |
|-----------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Administración y recursos humanos | 1.300,0          | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0          | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 15.600,0         |
| Gestión de Calidad                | 3.200,0          | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0          | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 38.400,0         |
| 2 Responsables I+D                | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 72.000,0         |
| 2 Responsables Producción         | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 72.000,0         |
| Becarios                          | 1.200,0          | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0          | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 14.400,0         |
| IRPF Pagado                       | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| SS                                | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| <b>Gastos Internos</b>            | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>56.400,0</b>  |
| Materiales                        | 5.000,0          | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0          | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 48.000,0         |
| De oficina                        | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 12.000,0         |
| De laboratorio                    | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 36.000,0         |
| Viajes                            | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 8.400,0          |
| <b>Gastos Externos</b>            | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>178.000,0</b> |
| Ensayos clínicos                  | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 170.000,0        |
| Proyecto de I+D I (biosimilar)    | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 370.000,0        |
| Finishing operations              | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0       | 50.000,0         |
| Toxicología                       | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 300.000,0        |
| Soporte legal                     | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0         |
| Prestación de servicios cliente   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 70.000,0         |
| Finishing operations              | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0         |
| Soporte legal                     | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0         |
| Colaboraciones de I+D             | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0          |
| Ensayos inmunogénicos             | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0          |
| Licencias y otros                 | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| Patentes                          | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| Mantenimiento                     | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |                |                |                 |                |                 |                |                |                 |                |                 |                |                 |                  |
|--|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Nueva IP                               | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Generales</b>                | <b>9.350,0</b> | <b>4.910,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>47.350,0</b> | <b>106.760,0</b> |
| Compra oficina/laboratorio             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equipamiento laboratorio               | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mantenimiento edificio                 | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 4.800,0          |
| Mantenimiento laboratorio              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 40.000,0        | 40.000,0         |
| Asociaciones                           | 0,0            | 560,0          | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 560,0            |
| Gestoría                               | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 4.200,0          |
| Soporte Legal                          | 2.000,0        | 0,0            | 0,0             | 2.000,0        | 0,0             | 0,0            | 2.000,0        | 0,0             | 0,0            | 2.000,0         | 0,0            | 0,0             | 8.000,0          |
| Notarias/Registros/auditorias          | 3.000,0        | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 3.000,0         | 6.000,0          |
| Marketing y Comunicación               | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Telefonía/ IT                          | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Fiscal                                 | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Seguridad y Salud                      | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Impuestos                              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Seguros                                | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Formación                              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Limpieza                               | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mobiliario                             | 100,0          | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 1.200,0          |
| Otros Gastos                           | 1.500,0        | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 18.000,0         |
| <b>Inversiones</b>                     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>41.153,2</b> | <b>0,0</b>     | <b>33.953,3</b> | <b>2.885,3</b> | <b>0,0</b>     | <b>16.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>15.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>108.991,8</b> |
| Adquisición de patentes                | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equip. Oficina y Laboratorio           | 0,0            | 0,0            | 41.153,24       | 0,00           | 33.953,30       | 2.885,31       | 0,0            | 16.000,0        | 0,0            | 15.000,0        | 0,0            | 0,0             | 108.991,8        |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b>  | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b>  | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b>  | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b>  | <b>3.862,5</b> | <b>3.862,5</b>  | <b>46.350,0</b>  |
| Crédito hipotecario                    | 3.862,5        | 3.862,5        | 3.862,5         | 3.862,5        | 3.862,5         | 3.862,5        | 3.862,5        | 3.862,5         | 3.862,5        | 3.862,5         | 3.862,5        | 3.862,5         | 46.350,0         |
|  | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |



**TRABAJO FIN DE GRADO**

|                                 |                 |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                 |                  |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Financieros</b>       | <b>1.197,5</b>  | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b>  | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b>  | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b> | <b>1.197,5</b>  | <b>14.370,0</b>  |
| <b>Crédito hipotecario</b>      | <b>1.137,5</b>  | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b>  | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b>  | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b> | <b>1.137,5</b>  | <b>13.650,0</b>  |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Otros gastos financieros</b> | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>720,0</b>     |
| <b>Impuestos</b>                | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>48.100,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| <b>IVA</b>                      | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>48.100,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| <b>Sociedades</b>               | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>       |

| ene-15 | feb-15 | mar-15 | abr-15 | may-15 | jun-15 | jul-15 | ago-15 | sep-15 | oct-15 | nov-15 | dic-15 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                         |                  |                 |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                  |
|-------------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>Entradas de Caja</b> | <b>153.058,5</b> | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>241.489,9</b> |
| <b>FP</b>               | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
| <b>Socios</b>           | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| <b>Créditos L/P</b>     | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
|                         | 0,0              | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Créditos C/P</b>         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Subvenciones</b>         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Intereses depósitos         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Otros                       | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Deducciones I+D             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ventas</b>               | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ventas biosimilares         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ventas servicios            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Devolución de IVA</b>    | 153.058,5           | 24.160,5            | 1.808,1             | 10.752,7            | 2.110,5             | 9.240,7             | 2.296,4             | 23.530,5            | 5.050,5             | 2.110,5             | 5.260,5             | 2.110,5             | 241.489,9           |
| <b>Caja Final</b>           | <b>-3.470.142,3</b> | <b>-3.497.159,9</b> | <b>-3.598.067,8</b> | <b>-3.640.235,6</b> | <b>-3.732.129,1</b> | <b>-3.776.880,1</b> | <b>-3.950.924,2</b> | <b>-3.997.254,2</b> | <b>-4.045.124,2</b> | <b>-4.114.084,2</b> | <b>-4.161.744,2</b> | <b>-4.477.544,2</b> | <b>-4.477.544,2</b> |

|  | ene-16       | feb-16       | mar-16       | abr-16       | may-16       | jun-16       | jul-16       | ago-16       | sep-16       | oct-16       | nov-16       | dic-16       | Total        |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Caja Inicial</b>                      | -4.477.544,2 | -4.609.414,3 | -4.636.432,0 | -4.737.339,9 | -4.779.507,8 | -4.871.401,3 | -4.916.152,4 | -5.090.196,6 | -5.136.526,7 | -5.184.396,8 | -5.253.356,9 | -5.301.016,9 | -5.301.016,9 |
| <b>Salidas de caja</b>                   | 179.970,6    | 51.178,2     | 102.716,0    | 52.920,6     | 94.004,1     | 53.991,8     | 176.340,6    | 69.860,6     | 52.920,6     | 71.070,6     | 52.920,6     | 317.910,6    | 1.275.804,7  |
| <b>Personal</b>                          | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 428.400,0    |
| <b>Director</b>                          | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 120.000,0    |
| <b>Director financiero</b>               | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 48.000,0     |
| <b>Jefe de procesos</b>                  | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 48.000,0     |
| <b>Administración y recursos humanos</b> | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 15.600,0     |
| <b>Gestión de Calidad</b>                | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 38.400,0     |
| <b>2 Responsables I+D</b>                | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 72.000,0     |
| <b>2 Responsables Producción</b>         | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 72.000,0     |
| <b>Becarios</b>                          | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 14.400,0     |
| <b>IRPF Pagado</b>                       | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          |
| <b>SS</b>                                | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          |
| <b>Gastos Internos</b>                   | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 56.400,0     |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |           |         |         |         |         |         |           |         |         |         |         |           |           |
|--|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| <b>Materiales</b>                      | 5.000,0   | 3.000,0 | 5.000,0 | 3.000,0 | 5.000,0 | 3.000,0 | 5.000,0   | 3.000,0 | 5.000,0 | 3.000,0 | 5.000,0 | 3.000,0   | 48.000,0  |
| <b>De oficina</b>                      | 2.000,0   | 0,0     | 2.000,0 | 0,0     | 2.000,0 | 0,0     | 2.000,0   | 0,0     | 2.000,0 | 0,0     | 2.000,0 | 0,0       | 12.000,0  |
| <b>De laboratorio</b>                  | 3.000,0   | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0   | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0 | 3.000,0   | 36.000,0  |
| <b>Viajes</b>                          | 700,0     | 700,0   | 700,0   | 700,0   | 700,0   | 700,0   | 700,0     | 700,0   | 700,0   | 700,0   | 700,0   | 700,0     | 8.400,0   |
| <b>Gastos Externos</b>                 | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 178.000,0 | 378.000,0 |
| <b>Ensayos clínicos</b>                | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 170.000,0 | 370.000,0 |
| <b>Proyecto de I+D I (biosimilar)</b>  | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 170.000,0 | 370.000,0 |
| <b>Finishing operations</b>            | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 50.000,0  | 50.000,0  |
| <b>Toxicología</b>                     | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 100.000,0 | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 100.000,0 | 300.000,0 |
| <b>Soporte legal</b>                   | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 20.000,0  | 20.000,0  |
| <b>Prestación de servicios cliente</b> | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 70.000,0  | 70.000,0  |
| <b>Finishing operations</b>            | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 50.000,0  | 50.000,0  |
| <b>Soporte legal</b>                   | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 20.000,0  | 20.000,0  |
| <b>Colaboraciones de I+D</b>           | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 8.000,0   | 8.000,0   |
| <b>Ensayos inmunogénicos</b>           | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 8.000,0   | 8.000,0   |
| <b>Licencias y otros</b>               | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0       |
| <b>Patentes</b>                        | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0       |
| <b>Mantenimiento</b>                   | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0       |
| <b>Nueva IP</b>                        | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0       |
| <b>Gastos Generales</b>                | 9.350,0   | 4.910,0 | 4.350,0 | 6.350,0 | 4.350,0 | 4.350,0 | 6.350,0   | 4.350,0 | 4.350,0 | 6.350,0 | 4.350,0 | 47.350,0  | 106.760,0 |
| <b>Compra oficina/laboratorio</b>      | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0       |
| <b>Equipamiento laboratorio</b>        | 200,0     | 200,0   | 200,0   | 200,0   | 200,0   | 200,0   | 200,0     | 200,0   | 200,0   | 200,0   | 200,0   | 200,0     | 2.400,0   |
| <b>Mantenimiento edificio</b>          | 400,0     | 400,0   | 400,0   | 400,0   | 400,0   | 400,0   | 400,0     | 400,0   | 400,0   | 400,0   | 400,0   | 400,0     | 4.800,0   |
| <b>Mantenimiento laboratorio</b>       | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 40.000,0  | 40.000,0  |
| <b>Asociaciones</b>                    | 0,0       | 560,0   | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 560,0     |
| <b>Gestoría</b>                        | 350,0     | 350,0   | 350,0   | 350,0   | 350,0   | 350,0   | 350,0     | 350,0   | 350,0   | 350,0   | 350,0   | 350,0     | 4.200,0   |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |         |         |           |         |           |          |         |          |         |          |         |         |           |
|--|---------|---------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|-----------|
| <b>Soporte Legal</b>                   | 2.000,0 | 0,0     | 0,0       | 2.000,0 | 0,0       | 0,0      | 2.000,0 | 0,0      | 0,0     | 2.000,0  | 0,0     | 0,0     | 8.000,0   |
| <b>Notarias/Registros/auditorias</b>   | 3.000,0 | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 3.000,0 | 6.000,0   |
| <b>Marketing y Comunicación</b>        | 500,0   | 500,0   | 500,0     | 500,0   | 500,0     | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0   | 6.000,0   |
| <b>Telefonía/ IT</b>                   | 300,0   | 300,0   | 300,0     | 300,0   | 300,0     | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0   | 3.600,0   |
| <b>Fiscal</b>                          | 500,0   | 500,0   | 500,0     | 500,0   | 500,0     | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0   | 6.000,0   |
| <b>Seguridad y Salud</b>               | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Impuestos</b>                       | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Seguros</b>                         | 300,0   | 300,0   | 300,0     | 300,0   | 300,0     | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0   | 3.600,0   |
| <b>Formación</b>                       | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Limpieza</b>                        | 200,0   | 200,0   | 200,0     | 200,0   | 200,0     | 200,0    | 200,0   | 200,0    | 200,0   | 200,0    | 200,0   | 200,0   | 2.400,0   |
| <b>Mobiliario</b>                      | 100,0   | 100,0   | 100,0     | 100,0   | 100,0     | 100,0    | 100,0   | 100,0    | 100,0   | 100,0    | 100,0   | 100,0   | 1.200,0   |
| <b>Otros Gastos</b>                    | 1.500,0 | 1.500,0 | 1.500,0   | 1.500,0 | 1.500,0   | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0 | 18.000,0  |
| <b>Inversiones</b>                     | 0,0     | 0,0     | 41.153,2  | 0,0     | 33.953,3  | 2.885,3  | 0,0     | 16.000,0 | 0,0     | 15.000,0 | 0,0     | 0,0     | 108.991,8 |
| <b>Adquisición de patentes</b>         | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Equip. Oficina y Laboratorio</b>    | 0,0     | 0,0     | 41.153,24 | 0,00    | 33.953,30 | 2.885,31 | 0,0     | 16.000,0 | 0,0     | 15.000,0 | 0,0     | 0,0     | 108.991,8 |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | 3.978,5 | 3.978,5 | 3.978,5   | 3.978,5 | 3.978,5   | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5 | 47.741,5  |
| <b>Crédito hipotecario</b>             | 3.978,5 | 3.978,5 | 3.978,5   | 3.978,5 | 3.978,5   | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5  | 3.978,5 | 3.978,5 | 47.741,5  |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Gastos Financieros</b>              | 1.081,6 | 1.081,6 | 1.081,6   | 1.081,6 | 1.081,6   | 1.081,6  | 1.081,6 | 1.081,6  | 1.081,6 | 1.081,6  | 1.081,6 | 1.081,6 | 12.979,5  |
| <b>Crédito hipotecario</b>             | 1.021,6 | 1.021,6 | 1.021,6   | 1.021,6 | 1.021,6   | 1.021,6  | 1.021,6 | 1.021,6  | 1.021,6 | 1.021,6  | 1.021,6 | 1.021,6 | 12.259,5  |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                          |          |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |          |           |
|--------------------------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|
| Otros gastos financieros | 60,0     | 60,0    | 60,0     | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0     | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0     | 720,0     |
| Impuestos                | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 48.100,5 | 136.531,9 |
| IVA                      | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 48.100,5 | 136.531,9 |
| Sociedades               | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0       |

| ene-16 | feb-16 | mar-16 | abr-16 | may-16 | jun-16 | jul-16 | ago-16 | sep-16 | oct-16 | nov-16 | dic-16 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                  |          |          |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |           |
|------------------|----------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Entradas de Caja | 48.100,5 | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 136.531,9 |
| FP               | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Socios           | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Créditos L/P     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Créditos C/P     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Subvenciones     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |     |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----|
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Intereses depósitos         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Otros                       | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Deducciones I+D             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ventas</b>               | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Ventas biosimilares         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Ventas servicios            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Devolución de IVA</b>    | 48.100,5            | 24.160,5            | 1.808,1             | 10.752,7            | 2.110,5             | 9.240,7             | 2.296,4             | 23.530,5            | 5.050,5             | 2.110,5             | 5.260,5             | 2.110,5             | 136.531,9           |     |
| <b>Caja Final</b>           | <u>-4.609.414,3</u> | <u>-4.636.432,0</u> | <u>-4.737.339,9</u> | <u>-4.779.507,8</u> | <u>-4.871.401,3</u> | <u>-4.916.152,4</u> | <u>-5.090.196,6</u> | <u>-5.136.526,7</u> | <u>-5.184.396,8</u> | <u>-5.253.356,9</u> | <u>-5.301.016,9</u> | <u>-5.616.817,0</u> | <u>-5.616.817,0</u> |     |

|  | ene-17           | feb-17          | mar-17           | abr-17          | may-17          | jun-17          | jul-17           | ago-17          | sep-17          | oct-17          | nov-17          | dic-17           | Total              |
|--|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|
| <b>Caja Inicial</b>                      | -5.616.817,0     | -5.748.687,2    | -5.775.705,0     | -5.876.612,9    | -5.918.780,9    | -6.010.674,6    | -6.055.425,8     | -6.229.470,0    | -6.275.800,2    | -6.323.670,4    | -6.392.630,5    | -6.440.290,7     | -6.440.290,7       |
| <b>Salidas de caja</b>                   | <b>179.970,7</b> | <b>51.178,3</b> | <b>102.716,1</b> | <b>52.920,7</b> | <b>94.004,2</b> | <b>53.991,9</b> | <b>176.340,7</b> | <b>69.860,7</b> | <b>52.920,7</b> | <b>71.070,7</b> | <b>52.920,7</b> | <b>317.910,7</b> | <b>1.275.805,7</b> |
| <b>Personal</b>                          | <b>35.700,0</b>  | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b>  | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b>  | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b> | <b>35.700,0</b>  | <b>428.400,0</b>   |
| <b>Director</b>                          | 10.000,0         | 10.000,0        | 10.000,0         | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0         | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0        | 10.000,0         | 120.000,0          |
| <b>Director financiero</b>               | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0          | 48.000,0           |
| <b>Jefe de procesos</b>                  | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0          | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0         | 4.000,0          | 48.000,0           |
| <b>Administración y recursos humanos</b> | 1.300,0          | 1.300,0         | 1.300,0          | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0          | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0         | 1.300,0          | 15.600,0           |
| <b>Gestión de Calidad</b>                | 3.200,0          | 3.200,0         | 3.200,0          | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0          | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0         | 3.200,0          | 38.400,0           |
| <b>2 Responsables I+D</b>                | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 72.000,0           |
| <b>2 Responsables Producción</b>         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0         | 6.000,0          | 72.000,0           |
| <b>Becarios</b>                          | 1.200,0          | 1.200,0         | 1.200,0          | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0          | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0         | 1.200,0          | 14.400,0           |
| <b>IRPF Pagado</b>                       | 0,0              | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0                |
| <b>SS</b>                                | 0,0              | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0                |
| <b>Gastos Internos</b>                   | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>  | <b>5.700,0</b>  | <b>3.700,0</b>   | <b>56.400,0</b>    |
| <b>Materiales</b>                        | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>  | <b>5.000,0</b>  | <b>3.000,0</b>   | <b>48.000,0</b>    |
| <b>De oficina</b>                        | 2.000,0          | 0,0             | 2.000,0          | 0,0             | 2.000,0         | 0,0             | 2.000,0          | 0,0             | 2.000,0         | 0,0             | 2.000,0         | 0,0              | 12.000,0           |
| <b>De laboratorio</b>                    | 3.000,0          | 3.000,0         | 3.000,0          | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0          | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0         | 3.000,0          | 36.000,0           |
| <b>Viajes</b>                            | 700,0            | 700,0           | 700,0            | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0            | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0           | 700,0            | 8.400,0            |
| <b>Gastos Externos</b>                   | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>178.000,0</b> | <b>378.000,0</b>   |
| <b>Ensayos clínicos</b>                  | 100.000,0        | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 170.000,0        | 370.000,0          |
| <b>Proyecto de I+D I (biosimilar)</b>    | 100.000,0        | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 170.000,0        | 370.000,0          |
| <b>Finishing operations</b>              | 0,0              | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 50.000,0         | 50.000,0           |
| <b>Toxicología</b>                       | 100.000,0        | 0,0             | 0,0              | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 0,0             | 100.000,0        | 300.000,0          |



**TRABAJO FIN DE GRADO**

|                                 |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                  |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Soporte legal                   | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0        | 20000,0          |
| Prestación de servicios cliente | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 70.000,0        | 70.000,0         |
| Finishing operations            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0        | 50000,0          |
| Soporte legal                   | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0        | 20000,0          |
| Colaboraciones de I+D           | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0         | 8.000,0          |
| Ensayos inmunogénicos           | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0         | 8000,0           |
| Licencias y otros               | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Patentes                        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Mantenimiento                   | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Nueva IP                        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Costos Generales</b>         | <b>9.350,0</b> | <b>4.910,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>47.350,0</b> | <b>106.760,0</b> |
| Compra oficina/laboratorio      | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equipamiento laboratorio        | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mantenimiento edificio          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 4.800,0          |
| Mantenimiento laboratorio       | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 40.000,0        | 40.000,0         |
| Asociaciones                    | 0,0            | 560,0          | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 560,0            |
| Gestoría                        | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 4.200,0          |
| Soporte Legal                   | 2.000,0        | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 0,0             | 8.000,0          |
| Notarias/Registros/auditorias   | 3.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 3.000,0         | 6.000,0          |
| Marketing y Comunicación        | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Telefonía/ IT                   | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Fiscal                          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Seguridad y Salud               | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Impuestos                       | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Seguros                         | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Formación                       | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Limpieza                        | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |                 |                |                 |                |                 |                |                 |                 |                |                 |                |                 |                  |
|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Mobiliario                             | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 1.200,0          |
| Otros Gastos                           | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 18.000,0         |
| <b>Inversiones</b>                     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>41.153,2</b> | <b>0,0</b>     | <b>33.953,3</b> | <b>2.885,3</b> | <b>0,0</b>      | <b>16.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>15.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>108.991,8</b> |
| Adquisición de patentes                | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equip. Oficina y Laboratorio           | 0,0             | 0,0            | 41.153,24       | 0,00           | 33.953,30       | 2.885,31       | 0,0             | 16.000,0        | 0,0            | 15.000,0        | 0,0            | 0,0             | 108.991,8        |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>4.097,9</b> | <b>4.097,9</b>  | <b>49.174,7</b>  |
| Crédito hipotecario                    | 4.097,9         | 4.097,9        | 4.097,9         | 4.097,9        | 4.097,9         | 4.097,9        | 4.097,9         | 4.097,9         | 4.097,9        | 4.097,9         | 4.097,9        | 4.097,9         | 49.174,7         |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Financieros</b>              | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>   | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>   | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>   | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>   | <b>962,3</b>    | <b>962,3</b>   | <b>962,3</b>    | <b>11.547,3</b>  |
| Crédito hipotecario                    | 902,3           | 902,3          | 902,3           | 902,3          | 902,3           | 902,3          | 902,3           | 902,3           | 902,3          | 902,3           | 902,3          | 902,3           | 10.827,3         |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|  | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Otros gastos financieros               | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 60,0           | 60,0            | 720,0            |
| <b>Impuestos</b>                       | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b>  | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b>  | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b>  | <b>2.110,5</b> | <b>48.100,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| IVA                                    | 24.160,5        | 1.808,1        | 10.752,7        | 2.110,5        | 9.240,7         | 2.296,4        | 23.530,5        | 5.050,5         | 2.110,5        | 5.260,5         | 2.110,5        | 48.100,5        | 136.531,9        |
| Sociedades                             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |

| ene-17 | feb-17 | mar-17 | abr-17 | may-17 | jun-17 | jul-17 | ago-17 | sep-17 | oct-17 | nov-17 | dic-17 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                         |                 |                 |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                  |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>Entradas de Caja</b> | <b>48.100,5</b> | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| FP                      | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| Socios                  | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Créditos L/P</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Créditos C/P</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Subvenciones</b>         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
|                             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Intereses depósitos         | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Otros                       | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Deducciones I+D             | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                     |          |          |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |     |           |
|---------------------|----------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|-----|-----------|
| Ventas              | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Ventas biosimilares | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Ventas servicios    | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0 | 0,0       |
| Devolución de IVA   | 48.100,5 | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 |     | 136.531,9 |

|            |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |  |                     |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------|
| Caja Final | <u>-5.748.687,2</u> | <u>-5.775.705,0</u> | <u>-5.876.612,9</u> | <u>-5.918.780,9</u> | <u>-6.010.674,6</u> | <u>-6.055.425,8</u> | <u>-6.229.470,0</u> | <u>-6.275.800,2</u> | <u>-6.323.670,4</u> | <u>-6.392.630,5</u> | <u>-6.440.290,7</u> | <u>-6.756.090,9</u> |  | <u>-6.756.090,9</u> |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------|

|  |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|  | ene-18 | feb-18 | mar-18 | abr-18 | may-18 | jun-18 | jul-18 | ago-18 | sep-18 | oct-18 | nov-18 | dic-18 | Total |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |  |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|
| Caja Inicial | -6.756.090,9 | -6.887.961,1 | -6.914.979,0 | -7.015.887,0 | -7.058.055,1 | -7.149.948,9 | -7.194.700,1 | -7.368.744,5 | -7.415.074,7 | -7.462.945,0 | -7.531.905,2 | -7.579.565,5 |  | -7.579.565,5 |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|

|                     |           |          |           |          |          |          |           |          |          |          |          |           |  |             |
|---------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|--|-------------|
| Salidas de caja     | 179.970,8 | 51.178,4 | 102.716,2 | 52.920,8 | 94.004,2 | 53.992,0 | 176.340,8 | 69.860,8 | 52.920,8 | 71.070,8 | 52.920,8 | 317.910,8 |  | 1.275.806,7 |
| Personal            | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0  | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0 | 35.700,0  |  | 428.400,0   |
| Director            | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0  | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0 | 10.000,0  |  | 120.000,0   |
| Director financiero | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   |  | 48.000,0    |
| Jefe de procesos    | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0  | 4.000,0   |  | 48.000,0    |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |                  |                |                |                |                |                |                  |                |                |                |                |                |                  |
|--|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Administración y recursos humanos      | 1.300,0          | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0          | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 1.300,0        | 15.600,0         |
| Gestión de Calidad                     | 3.200,0          | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0          | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 3.200,0        | 38.400,0         |
| 2 Responsables I+D                     | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 72.000,0         |
| 2 Responsables Producción              | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0          | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 6.000,0        | 72.000,0         |
| Becarios                               | 1.200,0          | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0          | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 1.200,0        | 14.400,0         |
| IRPF Pagado                            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| SS                                     | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| <b>Gastos Internos</b>                 | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b>   | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>5.700,0</b> | <b>3.700,0</b> | <b>56.400,0</b>  |
| <b>Materiales</b>                      | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b> | <b>5.000,0</b> | <b>3.000,0</b> | <b>5.000,0</b> | <b>3.000,0</b> | <b>5.000,0</b>   | <b>3.000,0</b> | <b>5.000,0</b> | <b>3.000,0</b> | <b>5.000,0</b> | <b>3.000,0</b> | <b>48.000,0</b>  |
| De oficina                             | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 12.000,0         |
| De laboratorio                         | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 36.000,0         |
| Viajes                                 | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 8.400,0          |
| <b>Gastos Externos</b>                 | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>178.000,0</b> |
| <b>Ensayos clínicos</b>                | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>170.000,0</b> |
| Proyecto de I+D I (biosimilar)         | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 170.000,0      | 370000,0         |
| Finishing operations                   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0       | 50000,0          |
| Toxicología                            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0      | 300000,0         |
| Soporte legal                          | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0       | 20000,0          |
| <b>Prestación de servicios cliente</b> | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>70.000,0</b>  |
| Finishing operations                   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 50.000,0       | 50000,0          |
| Soporte legal                          | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 20.000,0       | 20000,0          |
| <b>Colaboraciones de I+D</b>           | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>8.000,0</b>   |
| Ensayos inmunogénicos                  | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 8.000,0        | 8000,0           |
| Licencias y otros                      | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| <b>Patentes</b>                        | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
| Mantenimiento                          | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|  |                |                |                 |                |                 |                |                |                 |                |                 |                |                 |                  |
|--|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Nueva IP                               | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Generales</b>                | <b>9.350,0</b> | <b>4.910,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b>  | <b>4.350,0</b> | <b>47.350,0</b> | <b>106.760,0</b> |
| Compra oficina/laboratorio             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equipamiento laboratorio               | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mantenimiento edificio                 | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 400,0          | 400,0           | 4.800,0          |
| Mantenimiento laboratorio              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 40.000,0        | 40.000,0         |
| Asociaciones                           | 0,0            | 560,0          | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 560,0            |
| Gestoría                               | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 350,0          | 350,0           | 4.200,0          |
| Soporte Legal                          | 2.000,0        | 0,0            | 0,0             | 2.000,0        | 0,0             | 0,0            | 2.000,0        | 0,0             | 0,0            | 2.000,0         | 0,0            | 0,0             | 8.000,0          |
| Notarias/Registros/auditorias          | 3.000,0        | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 3.000,0         | 6.000,0          |
| Marketing y Comunicación               | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Telefonía/ IT                          | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Fiscal                                 | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 500,0          | 500,0           | 6.000,0          |
| Seguridad y Salud                      | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Impuestos                              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Seguros                                | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 300,0          | 300,0           | 3.600,0          |
| Formación                              | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Limpieza                               | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mobiliario                             | 100,0          | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 100,0          | 100,0           | 1.200,0          |
| Otros Gastos                           | 1.500,0        | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 1.500,0        | 1.500,0         | 18.000,0         |
| <b>Inversiones</b>                     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>41.153,2</b> | <b>0,0</b>     | <b>33.953,3</b> | <b>2.885,3</b> | <b>0,0</b>     | <b>16.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>15.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>108.991,8</b> |
| Adquisición de patentes                | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equip. Oficina y Laboratorio           | 0,0            | 0,0            | 41.153,24       | 0,00           | 33.953,30       | 2.885,31       | 0,0            | 16.000,0        | 0,0            | 15.000,0        | 0,0            | 0,0             | 108.991,8        |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b>  | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b>  | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b>  | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b>  | <b>4.220,9</b> | <b>4.220,9</b>  | <b>50.651,0</b>  |
| Crédito hipotecario                    | 4.220,9        | 4.220,9        | 4.220,9         | 4.220,9        | 4.220,9         | 4.220,9        | 4.220,9        | 4.220,9         | 4.220,9        | 4.220,9         | 4.220,9        | 4.220,9         | 50.651,0         |
|  | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0              |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                                 |                 |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                 |                  |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Financieros</b>       | <b>839,3</b>    | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>    | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>    | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>   | <b>839,3</b>    | <b>10.072,0</b>  |
| <b>Crédito hipotecario</b>      | <b>779,3</b>    | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>    | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>    | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>   | <b>779,3</b>    | <b>9.352,0</b>   |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
|                                 | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Otros gastos financieros</b> | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>    | <b>60,0</b>     | <b>720,0</b>     |
| <b>Impuestos</b>                | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>48.100,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| <b>IVA</b>                      | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>48.100,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| <b>Sociedades</b>               | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>       |

| ene-18 | feb-18 | mar-18 | abr-18 | may-18 | jun-18 | jul-18 | ago-18 | sep-18 | oct-18 | nov-18 | dic-18 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                         |                 |                 |                |                 |                |                |                |                 |                |                |                |                |                  |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>Entradas de Caja</b> | <b>48.100,5</b> | <b>24.160,5</b> | <b>1.808,1</b> | <b>10.752,7</b> | <b>2.110,5</b> | <b>9.240,7</b> | <b>2.296,4</b> | <b>23.530,5</b> | <b>5.050,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>5.260,5</b> | <b>2.110,5</b> | <b>136.531,9</b> |
| <b>FP</b>               | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
| <b>Socios</b>           | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |
| <b>Créditos L/P</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>       |
|                         | 0,0             | 0,0             | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Créditos C/P</b>         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Subvenciones</b>         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Intereses depósitos         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Otros                       | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Deducciones I+D             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Ventas</b>               | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ventas biosimilares         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| Ventas servicios            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 |
| <b>Devolución de IVA</b>    | 48.100,5            | 24.160,5            | 1.808,1             | 10.752,7            | 2.110,5             | 9.240,7             | 2.296,4             | 23.530,5            | 5.050,5             | 2.110,5             | 5.260,5             | 2.110,5             | 136.531,9           |
| <b>Caja Final</b>           | <b>-6.887.961,1</b> | <b>-6.914.979,0</b> | <b>-7.015.887,0</b> | <b>-7.058.055,1</b> | <b>-7.149.948,9</b> | <b>-7.194.700,1</b> | <b>-7.368.744,5</b> | <b>-7.415.074,7</b> | <b>-7.462.945,0</b> | <b>-7.531.905,2</b> | <b>-7.579.565,5</b> | <b>-7.895.365,7</b> | <b>-7.895.365,7</b> |



|  | ene-19       | feb-19       | mar-19       | abr-19       | may-19       | jun-19       | jul-19       | ago-19       | sep-19       | oct-19       | nov-19       | dic-19       | Total        |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Caja Inicial</b>                      | -7.895.365,7 | -8.027.236,0 | -8.054.254,0 | -8.155.162,1 | -8.197.330,3 | -8.289.224,1 | -8.333.975,5 | -8.508.019,9 | -8.554.350,2 | -8.602.220,6 | -8.671.180,9 | -8.718.841,2 | -8.718.841,2 |
| <b>Salidas de caja</b>                   | 179.970,8    | 51.178,4     | 102.716,3    | 52.920,8     | 94.004,3     | 53.992,1     | 176.340,8    | 69.860,8     | 52.920,8     | 71.070,8     | 52.920,8     | 317.910,8    | 1.275.807,7  |
| <b>Personal</b>                          | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 35.700,0     | 428.400,0    |
| <b>Director</b>                          | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 10.000,0     | 120.000,0    |
| <b>Director financiero</b>               | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 48.000,0     |
| <b>Jefe de procesos</b>                  | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 4.000,0      | 48.000,0     |
| <b>Administración y recursos humanos</b> | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 1.300,0      | 15.600,0     |
| <b>Gestión de Calidad</b>                | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 3.200,0      | 38.400,0     |
| <b>2 Responsables I+D</b>                | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 72.000,0     |
| <b>2 Responsables Producción</b>         | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 6.000,0      | 72.000,0     |
| <b>Becarios</b>                          | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 1.200,0      | 14.400,0     |
| <b>IRPF Pagado</b>                       | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          |
| <b>SS</b>                                | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          |
| <b>Gastos Internos</b>                   | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 5.700,0      | 3.700,0      | 56.400,0     |

**TRABAJO FIN DE GRADO**

|                                 |                  |                |                |                |                |                |                  |                |                |                |                |                 |                  |
|---------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| <b>Materiales</b>               | 5.000,0          | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0          | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0        | 5.000,0        | 3.000,0         | 48.000,0         |
| De oficina                      | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0          | 0,0            | 2.000,0        | 0,0            | 2.000,0        | 0,0             | 12.000,0         |
| De laboratorio                  | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0          | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0        | 3.000,0         | 36.000,0         |
| Viajes                          | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0            | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0          | 700,0           | 8.400,0          |
| <b>Gastos Externos</b>          | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>178.000,0</b> |
| <b>Ensayos clínicos</b>         | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>100.000,0</b> | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>     | <b>0,0</b>      | <b>170.000,0</b> |
| Proyecto de I+D I (biosimilar)  | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 370000,0         |
| Finishing operations            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 50000,0          |
| Toxicología                     | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 100.000,0        | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 300000,0         |
| Soporte legal                   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 20000,0          |
| Prestación de servicios cliente | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 70.000,0         |
| Finishing operations            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 50000,0          |
| Soporte legal                   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 20000,0          |
| Colaboraciones de I+D           | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 8.000,0          |
| Ensayos inmunogénicos           | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 8.000,0          |
| Licencias y otros               | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Patentes                        | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Mantenimiento                   | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Nueva IP                        | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| <b>Gastos Generales</b>         | <b>9.350,0</b>   | <b>4.910,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b>   | <b>4.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>6.350,0</b> | <b>4.350,0</b> | <b>47.350,0</b> | <b>106.760,0</b> |
| Compra oficina/laboratorio      | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 0,0              |
| Equipamiento laboratorio        | 200,0            | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0            | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0          | 200,0           | 2.400,0          |
| Mantenimiento edificio          | 400,0            | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0            | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0          | 400,0           | 4.800,0          |
| Mantenimiento laboratorio       | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 40.000,0         |
| Asociaciones                    | 0,0              | 560,0          | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0             | 560,0            |
| Gestoría                        | 350,0            | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0            | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0          | 350,0           | 4.200,0          |

TRABAJO FIN DE GRADO

|  |         |         |           |         |           |          |         |          |         |          |         |         |           |
|--|---------|---------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|-----------|
| <b>Soporte Legal</b>                   | 2.000,0 | 0,0     | 0,0       | 2.000,0 | 0,0       | 0,0      | 2.000,0 | 0,0      | 0,0     | 2.000,0  | 0,0     | 0,0     | 8.000,0   |
| <b>Notarias/Registros/auditorias</b>   | 3.000,0 | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 3.000,0 | 6.000,0   |
| <b>Marketing y Comunicación</b>        | 500,0   | 500,0   | 500,0     | 500,0   | 500,0     | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0   | 6.000,0   |
| <b>Telefonía/ IT</b>                   | 300,0   | 300,0   | 300,0     | 300,0   | 300,0     | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0   | 3.600,0   |
| <b>Fiscal</b>                          | 500,0   | 500,0   | 500,0     | 500,0   | 500,0     | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0    | 500,0   | 500,0   | 6.000,0   |
| <b>Seguridad y Salud</b>               | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Impuestos</b>                       | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Seguros</b>                         | 300,0   | 300,0   | 300,0     | 300,0   | 300,0     | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0    | 300,0   | 300,0   | 3.600,0   |
| <b>Formación</b>                       | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Limpieza</b>                        | 200,0   | 200,0   | 200,0     | 200,0   | 200,0     | 200,0    | 200,0   | 200,0    | 200,0   | 200,0    | 200,0   | 200,0   | 2.400,0   |
| <b>Mobiliario</b>                      | 100,0   | 100,0   | 100,0     | 100,0   | 100,0     | 100,0    | 100,0   | 100,0    | 100,0   | 100,0    | 100,0   | 100,0   | 1.200,0   |
| <b>Otros Gastos</b>                    | 1.500,0 | 1.500,0 | 1.500,0   | 1.500,0 | 1.500,0   | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0  | 1.500,0 | 1.500,0 | 18.000,0  |
| <b>Inversiones</b>                     | 0,0     | 0,0     | 41.153,2  | 0,0     | 33.953,3  | 2.885,3  | 0,0     | 16.000,0 | 0,0     | 15.000,0 | 0,0     | 0,0     | 108.991,8 |
| <b>Adquisición de patentes</b>         | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Equip. Oficina y Laboratorio</b>    | 0,0     | 0,0     | 41.153,24 | 0,00    | 33.953,30 | 2.885,31 | 0,0     | 16.000,0 | 0,0     | 15.000,0 | 0,0     | 0,0     | 108.991,8 |
| <b>Devolución de Deuda (principal)</b> | 4.347,6 | 4.347,6 | 4.347,6   | 4.347,6 | 4.347,6   | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6 | 52.171,5  |
| <b>Crédito hipotecario</b>             | 4.347,6 | 4.347,6 | 4.347,6   | 4.347,6 | 4.347,6   | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6  | 4.347,6 | 4.347,6 | 52.171,5  |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| <b>Gastos Financieros</b>              | 712,7   | 712,7   | 712,7     | 712,7   | 712,7     | 712,7    | 712,7   | 712,7    | 712,7   | 712,7    | 712,7   | 712,7   | 8.552,5   |
| <b>Crédito hipotecario</b>             | 652,7   | 652,7   | 652,7     | 652,7   | 652,7     | 652,7    | 652,7   | 652,7    | 652,7   | 652,7    | 652,7   | 652,7   | 7.832,5   |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|  | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,0     | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0       |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                          |          |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |          |           |
|--------------------------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|
| Otros gastos financieros | 60,0     | 60,0    | 60,0     | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0     | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0    | 60,0     | 720,0     |
| Impuestos                | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 48.100,5 | 136.531,9 |
| IVA                      | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 48.100,5 | 136.531,9 |
| Sociedades               | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0       |

| ene-19 | feb-19 | mar-19 | abr-19 | may-19 | jun-19 | jul-19 | ago-19 | sep-19 | oct-19 | nov-19 | dic-19 | Total |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|

|                  |          |          |         |          |         |         |         |          |         |         |         |         |           |
|------------------|----------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Entradas de Caja | 48.100,5 | 24.160,5 | 1.808,1 | 10.752,7 | 2.110,5 | 9.240,7 | 2.296,4 | 23.530,5 | 5.050,5 | 2.110,5 | 5.260,5 | 2.110,5 | 136.531,9 |
| FP               | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Socios           | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Créditos L/P     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Créditos C/P     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
|                  | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |
| Subvenciones     | 0,0      | 0,0      | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0      | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0       |

TRABAJO FIN DE GRADO

|                             |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |     |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----|
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
|                             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ingresos financieros</b> | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Intereses depósitos         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Otros                       | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ingresos fiscales</b>    | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Deducciones I+D             | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Ventas</b>               | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Ventas biosimilares         | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| Ventas servicios            | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0 |
| <b>Devolución de IVA</b>    | 48.100,5            | 24.160,5            | 1.808,1             | 10.752,7            | 2.110,5             | 9.240,7             | 2.296,4             | 23.530,5            | 5.050,5             | 2.110,5             | 5.260,5             | 2.110,5             | 136.531,9           |     |
| <b>Caja Final</b>           | <b>-8.027.236,0</b> | <b>-8.054.254,0</b> | <b>-8.155.162,1</b> | <b>-8.197.330,3</b> | <b>-8.289.224,1</b> | <b>-8.333.975,5</b> | <b>-8.508.019,9</b> | <b>-8.554.350,2</b> | <b>-8.602.220,6</b> | <b>-8.671.180,9</b> | <b>-8.718.841,2</b> | <b>-9.034.641,6</b> | <b>-9.034.641,6</b> |     |



# ANEXOS

## ANEXO 2: ESTIMACIÓN COSTES EQUIPOS

**Equipamiento New CMO distribuido por áreas**

| Descripción   | Marca                      | Precio aproximado (€) |
|---|----------------------------|-----------------------|
| <b>Área de biología molecular</b>                   |                            |                       |
| Baño seco digital 150 °C 1 plaza FB15001            | Fisherbrand                | 250,00                |
| Cubeta de electroforesis DNA Sub-Cell GT            | Bio-Rad                    | 250,00                |
| Fuente de alimentación electroforesis DNA           | Bio-Rad                    | 525,00                |
| Fuente de alimentación para electroforesis 700-0112 | VWR                        | 3000,00               |
| Vortex Stirrer 3000 rpm                             | Fisherbrand                | 280,00                |
| Agitador Vortex mixer                               | VWR                        | 500,00                |
| Espectrofotómetro Nanodrop 2000C                    | Thermo Scientific Nanodrop | 10200,00              |
| Espectrofotómetro Cary Win-UV 60 G6860A             | Agilent                    | 8000,00               |
| Termociclador T100                                  | Bio-Rad                    | 3500,00               |
| Incubador/agitador orbital Innova 42R               | Eppendorf                  | 9900,00               |
| Multitrón INF-29560                                 | Infors AG                  | 15000,00              |
| Incubador Mod. INB500 70°C                          | Memmert                    | 1500,00               |
| Estufa de incubación INCU-Line IL-115               | VWR                        | 1500,00               |
| Bloque térmico con agitación Thermomixer Compact    | Eppendorf                  | 2300,00               |
| Termobloque Thermomixer Comfort 5355                | Eppendorf                  | 7500,00               |
| Medidor pH Basic 20                                 | Crison                     | 560,00                |
| pHmetro Seven Compact pH/Ion S220                   | Mettler-Toledo             | 500,00                |
| Balanza precisión Summit 230g/0,1mg                 | Denver Instruments         | 2100,00               |
| Balanza analítica Summit 4000g/0,1g                 | Denver Instruments         | 910,00                |
| Juego de pesas (1mg a 1kg) YCS01-614-02             | Sartorius Ag               | 1500,00               |
| Centrífuga refrigerada Sorvall Legend Micro 17R     | Thermo Scientific Sorvall  | 4200,00               |
| Nevera Combinada No frost                           | Liebherr                   | 630,00                |
| Nevera/Congelador Premium No Frost                  | Liebherr                   | 800,00                |
| Baño líquido Univeba 3000 termostatizado            | JP Selecta                 | 90,00                 |
| Agitador calefactor ECO 15L                         | Fisherbrand                | 210,00                |
| Placa calefactora/agitadora VMS-C7                  | VWR                        | 1000,00               |
| Agitador de disco 24 tubos 13-16 mm                 | Robin                      | 650,00                |
| Centrífuga Sorvall ST40R                            | Thermo Scientific          | 7600,00               |
| Centrífuga 5810R                                    | Eppendorf                  | 8000,00               |
| Bomba de vacío DOA                                  | Gast                       | 1500,00               |
| Microbureta digital 4965000017                      | Eppendorf                  | 1000,00               |
| Micropipeta 0,5-10 µl Research Plus variable volume | Eppendorf                  | 500,00                |



|   |            |        |
|---|------------|--------|
| Micropipeta 10-100 µl Research Plus variable volume   | Eppendorf  | 500,00 |
| Micropipeta 20-200 µl Research Plus variable volume   | Eppendorf  | 500,00 |
| Micropipeta 100-1000 µl Research Plus variable volume | Eppendorf  | 500,00 |
| Micropipeta 0,5-5 ml Research Plus variable volume    | Eppendorf  | 500,00 |
| Pipeteador automático Hirschmann Laborgerate          | Hirschmann | 500,00 |

|                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| <b>TOTAL ÁREA BIOLOGÍA MOLECULAR</b> | <b>53655,00</b> |
|--------------------------------------|-----------------|

#### Área de desarrollo de procesos

|   |                                |          |
|---|--------------------------------|----------|
| Fermentador Biostat C-Plus                          | Sartorius                      | 92747,00 |
| Sistema de filtración tangencial Sartoflow Advanced | Sartorius                      | 51355,00 |
| Homogeneizador Twin Panda 600                       | GEA                            | 70000,00 |
| Cromatógrafo Äkta ready system                      | GE Healthcare<br>Life sciences | 52500,00 |
| Tanque de almacenamiento                            | Paletank                       | 10000,00 |
| Sala blanca   |                                | 25000,00 |

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>TOTAL ÁREA DESARROLLO DE PROCESOS</b> | <b>301602,00</b> |
|--|------------------|

#### Área de producción

|   |                                |           |
|---|--------------------------------|-----------|
| Fermentador Cultibag STR                        | Sartorius                      | 100000,00 |
| Sistema de filtración tangencial Sartoflow Beta | Sartorius                      | 51650,00  |
| Homogeneizador Ariete NS                        | GEA                            | 80000,00  |
| Cromatógrafo Äkta ready system                  | GE Healthcare<br>Life sciences | 52500,00  |
| Tanque de almacenamiento                        | Paletank                       | 10000,00  |
| Sala blanca                                     |                                | 25000,00  |

|                              |                  |
|------------------------------|------------------|
| <b>TOTAL ÁREA PRODUCCIÓN</b> | <b>319150,00</b> |
|------------------------------|------------------|

#### Área analítica

|   |                      |          |
|---|----------------------|----------|
| Cubeta de electroforesis proteínas + accesorios | Bio-Rad              | 950,00   |
| Fuente de alimentación electroforesis proteínas | Bio-Rad              | 525,00   |
| Sistema de transferencia Western Blot           | Bio-Rad              | 670,00   |
| Homogeneizador celular FAST PREP 24             | Grupo Taper          | 8800,00  |
| Sonicador Digital Sonifier 450                  | Branson              | 5000,00  |
|   | Thermo<br>Scientific | 10200,00 |
| Espectrofotómetro Nanodrop 2000C                | Nanodrop             |          |
| Espectrofotómetro Cary Win-UV 60 G6860A         | Agilent              | 8000,00  |
| Campana de extracción VG 150 Tel F3             | Romero               | 7500,00  |
| Ultracentrífuga + rotores                       | Beckman-<br>Coulter  | 50000,00 |

|   |                           |          |
|---|---------------------------|----------|
| Cromatógrafo AKTA Pure L                              | GE Healthcare             | 30000,00 |
| Microcentrífuga 5424                                  | Eppendorf                 | 3500,00  |
| Centrífuga Sorvall ST40R                              | Thermo Scientific         | 7600,00  |
| Centrífuga 5810R                                      | Eppendorf                 | 8000,00  |
| Nevera Combinada No frost                             | Liebherr                  | 630,00   |
| Nevera/Congelador Premium No Frost                    | Liebherr                  | 800,00   |
| Incubador/agitador orbital Innova 42R                 | Eppendorf                 | 9900,00  |
| Multitrón INF-29560                                   | Infors AG                 | 15000,00 |
| Lector de microplacas SUNRISE                         | Grupo Taper               | 5000,00  |
| Micropipeta 0,5-10 µl Research Plus variable volume   | Eppendorf                 | 500,00   |
| Micropipeta 10-100 µl Research Plus variable volume   | Eppendorf                 | 500,00   |
| Micropipeta 20-200 µl Research Plus variable volume   | Eppendorf                 | 500,00   |
| Micropipeta 100-1000 µl Research Plus variable volume | Eppendorf                 | 500,00   |
| Micropipeta 0,5-5 ml Research Plus variable volume    | Eppendorf                 | 500,00   |
| Pipeteador automático Hirschmann Laborgerate          | Hirschmann Denver         | 500,00   |
| Balanza precisión Summit 230g/0,1mg                   | Instruments Denver        | 2100,00  |
| Balanza analítica Summit 4000g/0,1g                   | Instruments Denver        | 910,00   |
| Balanza halógena HS153                                | Mettler-Toledo            | 3500,00  |
| Balanza granataria de 8200g MS-8001S/01               | Mettler-Toledo            | 1200,00  |
| Vortex Stirrer 3000 rpm                               | Fisherbrand               | 280,00   |
| Agitador Vortex mixer                                 | VWR                       | 500,00   |
| Bloque térmico con agitación Thermomixer Compact      | Eppendorf                 | 2300,00  |
| Termobloque Thermomixer Comfort 5355                  | Eppendorf                 | 7500,00  |
| Agitador calefactor ECO 15L                           | Fisherbrand               | 210,00   |
| Medidor pH Basic 20                                   | Crison                    | 560,00   |
| pHmetro Seven Compact pH/Ion S220                     | Mettler-Toledo            | 500,00   |
| Baño líquido Univeba 3000 termostatzado               | JP Selecta                | 90,00    |
| Analizador de imágenes Fluorchem FC2                  | Cell Biosciences Heidolph | 18600,00 |
| Agitador de balanceo Duomax 1030                      | Instruments               | 1300,00  |
| Microbureta digital 4965000017                        | Eppendorf                 | 1000,00  |
| Microscopio   | Zeiss                     | 5000,00  |
| Sonda de temperatura con cuatro canales EBI-2T-313    | Ebro                      | 500,00   |
| Termómetro Bimetal HA-TCC TTH 046A/943                | Mettler-Toledo            | 500,00   |
| Termómetro HX/HS kit 30020851                         | Mettler-Toledo            | 500,00   |
| Impresora RS-P42 (para equipos Mettler-Toledo)        | Mettler-Toledo            | 200,00   |
| Estufa de vacío VD53                                  | Binder                    | 5000,00  |
| Mufla L9/12   | Nabertherm                | 5000,00  |

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| <b>TOTAL ÁREA ANALÍTICA</b> | <b>187025,00</b> |
|-----------------------------|------------------|

**Área de sistemas auxiliares**

|  |                             |          |
|--|-----------------------------|----------|
| Secador frigorífico de aire comprimido | Comtabe                     | 4000,00  |
| Compresor de pistón Oil Free           | Comtabe                     | 1000,00  |
| Frigomix FX 2000/BB-8522626            | Sartorius<br>stedim Biotech | 10000,00 |

|                                       |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| <b>TOTAL ÁREA SISTEMAS AUXILIARES</b> | <b>15000,00</b> |
|---------------------------------------|-----------------|

**Área común (Biología molecular + Analítica)**

|   |                               |          |
|---|-------------------------------|----------|
| Autoclave Presoclave II-50                              | Selecta                       | 5400,00  |
| Autoclave 1   | Raypa                         | 8000,00  |
| Autoclave vertical 85L                                  | Tuttnauer                     | 8000,00  |
| Cabina de seguridad biológica                           | Telstar                       | 9000,00  |
| Máquina de hielo  | Scotsman                      | 4700,00  |
| Máquina de hielo IQ 85C                                 | ITV                           | 3500,00  |
| Ultracongelador -80°C 652L Forma 700 Series             | Thermo<br>Scientific<br>Forma | 10300,00 |
| Cabina de extracción Captair Flow 391                   | Captair by<br>Erlab           | 3800,00  |
| Campana de extracción VG 150 Tel F3                     | Romero                        | 7500,00  |
| Sistema de ultrafiltración de agua Direct-Q-5           | Millipore                     | 4700,00  |
| Elix Advantage 5  | Millipore                     | 5000,00  |
| Termodesinfectadora                                     | Miele                         | 5000,00  |
| Dispositivo de almacenamiento de nitrógeno líquido GT11 | Air liquide                   | 800,00   |

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| <b>TOTAL ÁREA COMÚN</b> | <b>51700,00</b> |
|-------------------------|-----------------|

|             |           |
|-------------|-----------|
| Cámara fría | 16000,00  |
| Mobiliario  | 150000,00 |

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| <b>SUMA TOTAL</b> | <b>1094132,00</b> |
|-------------------|-------------------|

|  |                               |
|--|-------------------------------|
|  | Referido a precios de ofertas |
|  | Alternativa                   |

# ANEXOS

## ANEXO 3: PLANO PLANTA



# GLOSARIO

- **Anticuerpo monoclonal:** Tipo de proteína producida en el laboratorio que se puede unir a sustancias del cuerpo, incluso a las células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar algunos tipos de cáncer. Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta las células cancerosas.
- **Antígeno:** es una sustancia que induce la formación de anticuerpos, debido a que el sistema inmune la reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña (no nativa) proveniente del ambiente (como químicos) o formada dentro del cuerpo (como toxinas virales o bacterianas).
- **API:** Ingrediente Farmacéutico Activo. Principios activos que se utilizan para la producción de las distintas formas de medicamentos.
- **Buenas prácticas de fabricación** (Good Manufacturing Practice - **GMP**): se encuentran incluidas dentro del concepto de Garantía de Calidad, constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las buenas prácticas de fabricación tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica. Las GMPs son aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos, cosméticos, productos sanitarios, alimentos y medicamentos, en sus formas definitivas de venta al público incluyendo los procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para el uso de ensayos clínicos para el caso de medicamentos.
- **Cápside:** Estructura proteica formada por una serie de monómeros llamados capsómeros.  
En el interior de esta cápside se encuentra siempre el material genético del virus. Puede estar rodeada por una envoltura. Cada capsómero puede estar constituido por una o varias proteínas distintas.
- **Contract Manufacturing Organization (CMO):** es una organización que presta servicios a la industria farmacéutica y proporciona a sus clientes servicios integrales de fabricación en el desarrollo de fármacos. Entre los servicios que ofrecen las CMOs se puede incluir, aunque no de forma limitativa: pre-formulación, formulación, estudios de estabilidad, el desarrollo de métodos, escalado, registro de lotes y producción comercial.

- **Epítopo:** es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario; es decir, la secuencia específica a la que se unen los anticuerpos, receptores de las células B o de células T.
- **Principio activo:** es la sustancia que produce el efecto del medicamento.
- **Vacunas terapéuticas o de tratamiento:** son vacunas cuya finalidad es tratar los cánceres ya existentes al reforzar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer.
- **Vacunas profilácticas o preventivas:** son vacunas cuya finalidad es impedir que se forme el cáncer en personas sanas.



# BIBLIOGRAFÍA

- DIRECTIVA 2003/94/CE DE LA COMISIÓN de 8 de octubre de 2003 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.
- EU GMP Rules: Eudralex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice.
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Guía de desarrollos preclínicos. Genoma España.
- Documentación interna de la empresa.
- [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [www.ich.org](http://www.ich.org)
- [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)
- [www.oecd.org](http://www.oecd.org)
- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.3pbio.com](http://www.3pbio.com)
- [www.genhelix.com](http://www.genhelix.com)

